Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Freien Universität Berlin
im Klinikum Steglitz
Direktoren: Professor Dr. med. M. Schwab
Professor Dr. med., Dr. sc. h.c., Dr. med. vet. h.c.,
Dr. med. h.c. Hans Frh. von Kreß

DER KREISLAUF BEI HYPERTHYREOSE UND SEINE BEEINFLUSSUNG DURCH BETAREZEPTORENBLOCKADE

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

1970

vorgelegt von

Reiner Pust
aus Mainz

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik der
Freien Universität Berlin im Klinikum Steglitz

Direktoren: Professor Dr. med. M. S c h w a b
Professor Dr. med. H. Frh. von K r e s s

Der Kreislauf bei Hyperthyreose und seine Beeinflussung durch Betarezeptorenblockade

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Reiner Pust
aus Mainz

Dekan: Professor Dr. med. H. L a x

Referent: Professor Dr. med. M. S c h w a b

Korreferent: Professor Dr. H. S c h m u t z l e r

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 23. Juni 1970

Meiner Mutter

und meinem Großvater

Inhaltsverzeichnis

Seite

I. EINLEITUNG 4

II. METHODISCHER TEIL 8

A. Krankengut und Untersuchungsgang 8

B. Methodik der Bestimmung des Herzzeitvolumens und der Kreislaufzeiten 10

1. Der Indikator 10
2. Der Injektionsmodus 11
3. Das Absaug- und das Registriersystem 11
4. Die Eichung 11
5. Die Kreislaufzeiten 12
6. Die Auswertung der Farbstoffverdünnungskurven 14

C. Druckmessung und Berechnung der Widerstände 15

D. Bestimmung und Berechnung von Blutgasen, pH-Wert und Standardbikarbonat .. 16

E. Bestimmung des Sauerstoffverbrauchs und Berechnung des Grundumsatzes 17

F. Statistische Auswertung 17

III. ERGEBNISSE 18

A. Kreislaufveränderungen und Energieumsatz bei Hyperthyreose 18

1. Herzzeitvolumen (HZV), Frequenz (Fr), Schlagvolumen (SV). Arteriovenöse Sauerstoffgehaltsdifferenz (AVD O_2), Kreislaufzeiten 18

2. Sauerstoffverbrauch und Grundumsatz 19

Seite

3. Arterieller Druck, peripherer Gefäßwiderstand und Pulmonalarteriendruck 20

4. P O_2, P CO_2, pH-Wert und Standardbikarbonat im arteriellen Blut 20

B. Einfluß des Betarezeptorenblockers Propranolol, entsprechend III. A 21

IV. DISKUSSION 24

A. Vergleich der eigenen Ergebnisse mit den aus der Literatur bekannten 24

B. Ursachen des hyperdynamischen Kreislaufbildes 25

1. Wärmeregulation und oxydative Phosphorylierung 26

2. Gesteigerte Schilddrüsendurchblutung. Formanalyse der Farbstoffverdünnungskurven 28

3. Psychische Faktoren 30

4. Wechselwirkungen zwischen Katecholaminen und Thyroxin 30

C. Die Wirkungen von Propranolol 32

D. Weitere Erklärungsmöglichkeiten für die Kreislaufsteigerung 36

V. ZUSAMMENFASSUNG 37

VI. TABELLEN und ABBILDUNGEN 39

VII. LITERATURVERZEICHNIS 53

I. EINLEITUNG

Die klinische Symptomatik der Hyperthyreose wurde bereits im 19. Jahrhundert von GRAVES (34) und der Dubliner Ärzteschule in England (PARRY,68) sowie von MOEBIUS (64), GRAEFE (33) und BASEDOW (7,8) in Deutschland genauer beschrieben. Aus der Vielzahl der klinischen Erscheinungen stellten diese und zahlreiche spätere Autoren (u.a. BANSI (5); GÜNTHER u. LAUBINGER (36); HEGGLIN (42); FREY (25); SCHÖNTHAL u. Mitarb. (78); LAUBINGER u. Mitarbeiter (57)) mit Tachykardie, vergrößerter Blutdruckamplitude, warmer, weicher Haut und deutlichem Schwirren der Struma Befunde heraus, die auf Veränderungen des Kreislaufs hindeuten. Dabei wird in ausgeprägten Fällen der Krankheitsverlauf maßgeblich von der gesteigerten Herzfunktion bestimmt. Im gleichen Sinne hatte schon MOEBIUS (64), der die Hyperthyreose noch als Manifestationsform einer primären Herzerkrankung ansah, im Jahre 1896 seine klinischen Beobachtungen in dem Satz zusammengefaßt: "Die Basedow-Kranken leiden und sterben durch das Herz."

Mit Hilfe neuer und verbesserter Untersuchungsmethoden (Herzkatheterismus) war es in den letzten Jahren möglich, einige Kreislaufgrößen exakter als früher zu messen und zu berechnen. Von mehreren Arbeitsgruppen (MYERS u. Mitarb. (65); ROWE u. Mitarb. (73); HUMERFELT u. Mitarb. (51; GRAETTINGER u. Mitarb. (35); BISHOP u. Mitarb. (11); UEHLINGER u. Mitarb. (93)) wurden ausführliche hämodynamische Untersuchungen vorgenommen, die zu einem besseren Verständnis der zugrundeliegenden Kreislaufveränderungen führten. Ihre Befunde, soweit sie sich auf die nicht durch eine Herzinsuffizienz komplizierte Hyperthyreose beziehen, ergeben folgendes charakteristisches Bild:

1. Das Herzzeitvolumen (HZV) ist in Ruhe beträchtlich erhöht, vor allem infolge Steigerung der Herzfrequenz.

2. Der Energieumsatz ist gesteigert, jedoch weisen HZV und Energieumsatz keine strenge Korrelation auf. Trotz erhöhten Sauerstoffverbrauchs findet sich fast regelmäßig eine mehr oder minder verringerte arteriovernöse Sauerstoffgehaltsdifferenz (AVD O_2).

3. Der arterielle Mitteldruck liegt zumeist im oberen Normbereich, so daß sich ein erniedrigter peripherer Gesamtwiderstand errechnet.

Die Ursachen der Kreislaufsteigerung sind Gegenstand eingehender Untersuchungen gewesen (OSWALD (67); HARRISON (41); BREWSTER u. Mitarb. (15); HILLMANN (46); WALDSTEIN (95); STOCKER u. Mitarb. (88) u.a.)). Dabei hat man der Frage nach dem möglichen Einfluß des adrenergen Nervensystems besondere Aufmerksamkeit geschenkt, da nach experimenteller Adrenalininfusion ganz ähnliche Kreislaufveränderungen gefunden werden (z.B. HEGGLIN u. Mitarb. (43)).

AHLQUIST (2-4) entwickelte 1948 die Theorie, daß adrenerge Impulse unter Vermittlung von verschiedenen Gewebsrezeptoren auf die Zellen des Erfolgsorgans übertragen werden. Er kam spät zu dem Ergebnis, daß die Stimulierung sympathischer Nerven nicht nur erregende, sondern auf bestimmte Organgebiete auch hemmende Einflüsse ausübt und beschrieb zwei unterschiedliche Arten von Rezeptoren, die er als Alpha- und Betarezeptoren kennzeichnete.

Alpharezeptoren übermitteln dabei auf die meisten Organgebiete erregende Impulse, zum Beispiel auf die glatte Gefäßmuskulatur. Stimulierung der a-Rezeptoren führt daher u.a. zur Vasokonstriktion. Betarezeptoren dagegen vermitteln vor allem hemmende Einflüsse. Zum Beispiel führt ihre Stimulierung in der glatten Bronchialmuskulatur zur Bronchodilatation. Eine wesentliche Ausnahme von diesem Schema liegt darin, daß adrenerge Impulse auf das Herz, nach bisher vorliegenden Ergebnissen, ausschließlich durch Betarezeptoren übertragen werden. Ihre Stimulation regt durch gesteigerte Reizbildung, beschleunigte Erregungsleitung und vermehrte Kontraktilität der spezifischen Muskulatur und des Arbeitsmyokards das Organ zu erhöhter Leistung an. Für beide Rezeptorentypen gibt es bisher nur indirekte pharmakologische Beweise. Eine anatomische oder biochemische Struktur ist noch nicht ausreichend gesichert (BLOOM u. Mitarb. (14)).

Im menschlichen Organismus erfolgt ihre Erregung durch die natürlich vorkommenden Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin. Dabei beeinflußt Adrenalin etwa gleich stark Alpha- und Betarezeptoren, Noradrenalin dagegen überwiegend die Alpha- und nur gering die Betarezeptoren. Unter den synthetischen Katecholaminen besitzt Isoproterenol (Aludrin^{R}) fast ausschließliche Beta-Wirkung, wobei in der klinischen Anwendung die Auswirkungen auf Herz- und Bronchialsystem im Vordergrund stehen.

Entsprechend konnte die Hämodynamik von Patienten mit Hyperthyreose durch Anwendung herkömmlicher Sympatholytica, wie Phentolamine, Rauwolfia-Alkaloide und Phenoxybenzamine nicht wirksam beeinflußt werden, da diese Stoffe überwiegend alpha-sympatholytische Wirkung haben.

Während der letzten 10 Jahre wurden auch für die Betarezeptoren eine Reihe von Antagonisten beschrieben. Sie weisen jedoch zumeist erhebliche Nebenwirkungen auf. 1958 veröffentlichten POWELL u. SLATER (69) Versuche über die Wirkungen von Dichlorisoproterenol, das durch kompetitive Hemmung den sympathiko-adrenergen Antrieb am Herzen verhindert und verengend auf das Bronchialsystem wirkt. Da die Substanz zugleich eine gering ausgeprägte beta-stimulierende Aktivität entfaltet, hat sie keine praktisch klinische Bedeutung gefunden. Das gleiche gilt für das 1962 von BLACK u. STEVENSON (12) synthetisierte Pronethanol, einen spezifischen Betarezeptorenblocker ohne gleichzeitige beta-stimulierende Eigenschaften, der aber im Tierversuch an Mäusen kanzerogene Wirkung gezeigt hat.

Wegen der fast fehlenden Nebenwirkungen und größerer Spezifität benutzt man heute im klinischen Bereich vor allem das 1964 von der gleichen Arbeitsgruppe (13) entwickelte Propranolol. Die Substanz ist in Deutschland unter dem Namen D O C I T O N ^{R} im Handel.

Es ist Aufgabe der vorliegenden Arbeit, die Veränderungen von Kreislauf, Energieumsatz und Gasstoffwechsel beim Krankheitsbild der Hyperthyreose aufzuzeigen und die Wirkung von Propranolol (DOCITON^{R}) auf die einzelnen Meßgrößen zu prüfen, um die Bedeutung des adrenergen Nervensystems bzw. der Katecholamine für das Zustandekommen dieser Veränderungen abzugrenzen.

II. METHODISCHER TEIL

A. Krankengut und Untersuchungsgang

Es wurden 15 Patienten mit Hyperthyreose untersucht. Das Kollektiv bestand aus 14 Frauen und einem Mann im Alter zwischen 23 und 68 Jahren. Das mittlere Lebensalter betrug 42 Jahre. Die Dauer der Erkrankung lag zwischen einigen Wochen und 20 Jahren. Bei einigen Patienten waren bereits früher eine Radiojod- oder eine Thyreostatikatherapie durchgeführt worden. Zum Zeitpunkt der Untersuchung stand keiner von ihnen unter der Einwirkung einer thyreostatischen Behandlung.

Von allen Patienten wurden, in unterschiedlicher Ausprägung und Verteilung die typischen subjektiven Symptome der Schilddrüsenüberfunktion angegeben. Nervosität, Adynamie, Wärmeintoleranz, Heißhunger und Diarrhöen standen im Vordergrund der Beschwerden.

Die Diagnose war stets durch Radiojod-Untersuchungen, Nachweis von erhöhtem proteingebundenen Jod, ferner durch den T_3-Test (Hamolsky), Bestimmung des Gesamt-Cholesterins und Grundumsatzuntersuchung gesichert. Bei drei Patienten (1,4,6) konnten die ^{131}J-Werte wegen kurzfristig zurückliegender Medikation jodhaltiger Arzneimittel, wie Kontrastmittel, antitussiver Mixturen und Mexaform^{R} - Behandlung, nicht verwendet werden. Bei Pat. 8 trat während der Untersuchung zeitweilig Vorhofflimmern mit schneller Kammerfrequenz auf; bei allen anderen Probanden bestand ein Sinusrhythmus. Bei keinem der Untersuchten waren vor Beginn der Messungen klinische oder röntgenologische Zeichen einer Herzinsuffizienz vorhanden.

Eine Zusammenfassung der klinischen Daten und der genannten Laborwerte gibt Tab. I.

Am Vorabend jedes Untersuchungstages wurden die stationär aufgenommenen Patienten eingehend über den Untersuchungsablauf unterrichtet und an die Atmung durch Mundventil mit Nasenklemme gewöhnt. Während der eigentlichen Messung waren sie angehalten, ruhig und entspannt zu liegen. Eine Beeinflussung durch Lärm und andere Störungen wurde durch die Benutzung eines ruhigen, abgeschlossenen Untersuchungsraumes weitgehend ausgeschlossen.

Ein Polyäthylen- oder Teflonkatheter wurde nach der SELDINGER-Technik in die Arteria brachialis des rechten Armes eingeführt. Der arterielle Katheter erlaubte die Entnahme von Blutproben zur Bestimmung von Blutgasen, pH und Standardbikarbonat. Ferner wurde auf diese Weise die Registrierung der phasischen und der elektronisch integrierten mittleren arteriellen Drucke ermöglicht, und schließlich diente der Schlauch dem kontinuierlichen Absaugen arteriellen Blutes zur Registrierung der Farbstoffverdünnungskurven. Nach dem gleichen Prinzip erfolgte die perkutane Punktion der Vena basilica in der Ellenbeuge des anderen Arms. Der Katheter wurde dann unter alleiniger Druckkontrolle in den Conus pulmonalis bzw. in einen Hauptast der Pulmonalisarterie vorgeschoben und diente zur Entnahme von venösem Mischblut, zur Druckregistrierung und zur Farbstoffinjektion.

Der Sauerstoffverbrauch wurde mit der halboffenen Spirometrie (DOUGLAS-Sack-Methode) bestimmt und die Ausatmungsluft nach SCHOLANDER analysiert.

Erst 30 Minuten nach Einführen der Katheter erfolgte die Kontrollmessung, um eine Beeinflussung durch diese Maßnahmen möglichst zu vermeiden. Zehn Minuten später wurden 10 mg Propranolol injiziert, 1 mg pro Minute. Nach einer zehn-minütigen Pause wurden erneut alle Meßwerte erhoben, ebenso nach einer zweiten Injektion von gleichfalls 10 mg. Bei den letzten sechs Patienten kam nur die einmalige Dosis von 20 mg Propranolol zur Anwendung.

B. Methodik der Bestimmung des Herzzeitvolumens und der Kreislaufzeiten

Die Bestimmung des Herzzeitvolumens (HZV) erfolgte mit der Farbstoffverdünnungsmethode. Es wurde eine bekannte Menge des Farbstoffs CARDIOGREEN^{R} intravenös appliziert, dessen Konzentration auf der arteriellen Seite des Kreislaufs in bestimmten Zeitabschnitten oder kontinuierlich gemessen wird.

Aus technischen Gründen mußten bei drei Einzelbestimmungen des HZV die nach dem FICK'schen Prinzip errechneten Werte benutzt werden (x in Tab. II, IV und VI).

1. Der Indikator

Als Farbstoff wurde bei allen Untersuchungen CARDIOGREEN^{R} verwendet, das in dieser Dosierung keinerlei Toxizität zeigt, nicht metabolisiert wird und bis mindestens zum Registrierort nicht aus der Blutbahn austritt (FOX u. Mitarb. (24)). Das Tricarbocyanin-Derivat wird an Bluteiweiß (Albumin) gebunden und nach einigen Minuten durch die Leber eliminiert, so daß wegen der fehlenden Kumulation wiederholte Bestimmungen des HZV in kurzen Zeitabständen möglich sind.

Das Extinktionsmaximum liegt im Infrarotbereich und beträgt in wässriger Lösung 780 mμ; in Plasma oder Vollblut dagegen 805 mμ., bedingt durch die Proteinbindung (HEGGLIN u. Mitarb. (43)). Nach BASSINGTWHAIGHTE u. Mitarb. (9) ist die Stabilisierung des CARDIOGREEN-Protein-Komplexes nach spätestens 2 Sekunden abgeschlossen; damit eignet sich der Farbstoff besonders zur zentralen Injektion.

Der entscheidende Grund für die bessere Verwendbarkeit gegenüber dem früher mehr benutzten EVANS BLUE^{R} liegt darin, daß CARDIOGREEN^{R} seine maximale Extinktion im Bereich des isobestischen Punktes hat (FOX u. Mitarb. (24)), so daß die Extinktion von der Sauerstoffsättigung unabhängig ist.

2. Der Injektionsmodus

In jedem Falle wurden 5 mg CARDIOGREEN^{R} in 1 ml Lösung durch einen dünnen Polyvinylschlauch schlagartig in die Arteria pulmonalis injiziert. Unmittelbar darauf wurde über einen Dreiwegehahn mit 5 ml physiologischer Kochsalzlösung durchgespült, um die vollständige Farbstoffzufuhr zu gewährleisten.

Durch die Wahl des zentralen Injektionsorts wurde eine stärkere Kurvenverschleifung umgangen. Die Injektionsdauer betrug etwa eine halbe Sekunde und brauchte nicht berücksichtigt zu werden, da ihr Wert erheblich unter dem der Erscheinungszeit (AT) lag.

3. Das Absaug- und das Registriersystem

Das arterielle Blut wurde mit einer Pumpe der Firma B r a u n , Melsungen, über einen Polyvinylschlauch durch die Meßküvette gesaugt. Der Schlauch hatte eine Länge von 50 cm, einen Innendurchmesser von 2 mm und ein Volumen von 1,51 ml. Die Absauggeschwindigkeit betrug konstant 24 ml/min.. Die fortlaufende Messung der Zeit-Konzentrationskurven erfolgte photometrisch mit Küvetten-Densitometern der Firma W a t e r s & Co., Rochester, USA (Modell x - 250) Das Gerät gibt über den gesamten Meßbereich, bis 10 mg/l Vollblut, in streng linearem Maßstab die Änderung der Farbstoffkonzentration an (SCHRÖDER u. Mitarb. (80)). Als Registrierinstrument mit Verstärker diente ein Vierfachschreiber (C o m b i c a r d) der Firma A t l a s AG., Bremen. Er ermöglichte die gleichzeitige direkte und indirekte (Photo) Kurvenschreibung.

4. Die Eichung

Mit der registrierten Farbstoffkurve stehen nur relative Werte zur Verfügung. Zur Berechnung des HZV ist es not-

wendig, die Ausschläge bekannter Farbstoffkonzentrationen zu messen.

Da in der Meßanordnung eine direkte Proportionalität zwischen Farbstoffkonzentration und Ausschlaghöhe vorhanden war, genügte die Eichung an einem Punkt zur Umrechnung aller anderen Meßwerte. Bei graphischer Darstellung ergibt sich eine Gerade als Beweis strenger Linearität.

Für die Eichung wurden vor Beginn der Untersuchung dem Patienten 50 ml Blut entnommen und durch Zusatz von Citrat ungerinnbar gemacht. Hiervon dienten 50 ml als N u l l - Blut zur Kontrolle, mit dem restlichen Volumen wurde eine CARDIOGREEN^{R}-Konzentration von 5 mg/l hergestellt und der Eichwert (E_Z) bestimmt. Vor und nach Schreibung jeder einzelnen Farbstoffverdünnungskurve wurde außerdem der Empfindlichkeitsausschlag (K_Z) registriert.

Die Ermittlung der absoluten Farbstoffkonzentration benötigt einen Umrechnungsfaktor (F), der sich folgendermaßen berechnet:

$$F = \frac{C_E \times E_Z}{E_C \times K_Z}$$

C_E - Eichkonzentration

E_Z - Empfindlichkeitsausschlag der Eichkurve

E_C - Eichausschlag

K_Z - Empfindlichkeitsausschlag der Farbstoffkurve

5. Die Kreislaufzeiten

Die Kreislaufzeiten, welche auf die Zirkulationsgeschwindigkeit der Indikatorpartikel zwischen Injektionsstelle und Registrierort schließen lassen, wurden aus den mit

Photoschreiber registrierten Kurven abgetragen. Der Papiervorschub betrug konstant 2,5 mm/sec. Gleichzeitig fand die Zeit des Katheterdurchlaufs - von der Punktionsstelle bis zur Küvette 3,9 sec - Berücksichtigung (Abb. 1).
In Anlehnung an die Nomenklatur von WOOD u. SWAN (102) wurden gemessen:

- AT Erscheinungszeit
  Sie stellt die Kreislaufzeit der schnellsten Indikatorpartikel dar, die am Meßort bei ausreichender Konzentration registriert werden.

- BT Konzentrationszeit
  Zeitspanne vom Beginn des Konzentrationsanstiegs bis zur ersten maximalen Konzentration (C_P).

- CPT Gipfelzeit
  Vom Injektionsbeginn bis zum ersten Maximum. Der Zeitabschnitt, in dem die meisten Farbstoffpartikel die Meßküvette durchlaufen. Summe aus AT und BT.

- CLT Beginn des Konzentrationsanstiegs bis zum ersten Minimum (C_L).

- CRT Beginn des Konzentrationsanstiegs bis zum Gipfelpunkt der ersten Rezirkulationswelle (C_R).

C_L/C_R Quotient der Konzentration des ersten Minimums (C_L) und des Konzentrationsmaximums der ersten Nachschwankung (C_R). Meßgröße zur Analyse der Form des Rezirkulationsgipfels (WOOD (101)).

6. Die Auswertung der Farbstoffverdünnungskurven (STEWART-HAMILTON-Methode)

Die registrierte Farbstoffkurve zeigt den Konzentrationsverlauf der benutzten Substanz in einem bestimmten Zeitabschnitt und repräsentiert damit das Blutvolumen, das die abgemessene Indikatormenge aufnahm und transportierte.

Postuliert man, daß bei vollständiger Vermischung der gesamte injizierte Farbstoff am Registrierort erscheint, so folgt (HEGGLIN u. Mitarb. (43); WOOD (101)):

$$I = \int_0^\infty c\,Q\,dt$$

I = Menge des injizierten Farbstoffes (mg)

c = Farbstoffkonzentration (mg/l)

Q = Stromvolumen (l/sec)

Für den Fall einer konstanten Absaugegeschwindigkeit wird Q konstant.

$$I = \int_0^\infty Q\,c\,dt$$

Hieraus folgt, daß die Fläche unter der Zeitkonzentrationskurve, dargestellt durch den Ausdruck $\int_0^\infty c \cdot dt$, gleich dem Quotienten I/Q ist. Die weitere Umformung ergibt:

$$Q = \frac{I}{c \cdot dt} = \frac{I}{\text{Fläche unter der Kurve}}$$

Die Fläche unter der Kurve entspricht in ihrem Zeit-Konzentrationsverlauf der Konzentrationsänderung der injizierten Indikatorsubstanz (CARDIOGREEN^R). Die Konzentrationskurve steigt in dem geschlossenen Blutkreislaufsystem mit dem Erscheinen des Farbstoffs am Ort der Registrierung rasch an und fällt nach kurzem Maximum wieder ab, sie kehrt jedoch

beim ersten Umlauf noch nicht auf den Nullwert zurück. Dem Hauptausschlag folgen mehrere Rezirkulationswellen mit stetig niedriger werdenden Maxima, bis sich der weitere Verlauf schließlich der Ausgangslinie (Nullwert) immer mehr nähert.

Die Schwierigkeit der Auswertung besteht nun darin, daß nach dem ersten Umlauf der Verdünnungsschenkel nicht zur Nullinie zurückkehrt, sondern in die erste Rezirkulationswelle übergeht. Bei gänzlicher Vernachlässigung der Rezirkulation werden die langsamsten Partikel nicht berücksichtigt; bezieht man dagegen die erste nachfolgende Welle in ihrer gesamten Fläche mit ein, so erfolgt eine Verfälschung durch Mehrfachregistrierung des über kürzere Teilkreisläufe schneller strömenden Farbstoffs.

Man ist daher übereingekommen, mit Hilfe der E x t r a p o l a t i o n , den erstzirkulierenden Farbstoff von der Rezirkulation zu trennen. HAMILTON u. Mitarb. (37-39) bewiesen mathematisch den exponentiellen Verlauf des Verdünnungsschenkels einer Farbstoffkurve, der folglich in logarithmischem Maßstab eine Gerade ergibt. Man verlängert die Gerade auf die Nullinie und extrapoliert auf diese Weise bis zum Beginn der ersten Rezirkulation.

Die unter Berücksichtigung des Eichfaktors errechneten Werte aus der Originalkurve und die nach der Extrapolation abgetragenen Werte aus dem semilogarithmischen Maßstab ergeben, bei Übertragung auf normales Millimeterpapier, die korrigierte eigentliche Farbstoffkurve. Die Fläche unter dieser Kurve wird dann planimetriert.

C. Druckmessung und Berechnung der Widerstände

Die jeweiligen Drucke in der Arteria brachialis und in der Arteria pulmonalis wurden über die Katheter und Druckköpfe der Firma S t a t h a m - L a b o r a t o r i e s,

USA, übertragen und mit dem C o m b i c a r d registriert. Vor jeder Druckschreibung wurde ein Nullabgleich der Brücke vorgenommen. Der gewählte Nullpunkt lag auf einer Ebene 5 cm unterhalb des Sternums, die Einstellung erfolgte mit einem Metallstab mit eingebauter Wasserwaage, der mit der Eichsäule in unmittelbarer Verbindung stand. Die Bestimmung der Mitteldrucke geschah durch elektrische Integration. Die Formel zur Berechnung des Gesamt-Gefäßwiderstands ergibt sich durch Abwandlung des HAGEN-POISE-WILLE' schen Gesetzes. Für den Gesamtgefäßwiderstand folgt:

$$\frac{M\ D\ (Art.brach.) - M\ D\ (im\ re.\ Vorhof)\ 1332}{H\ Z\ V\quad (ml\ /\ sec)}$$

Die Dimension des Widerstandes ist $dyn.cm^{-5}.sec.$ Die Zahl 1332 entspricht dem Umrechnungsfaktor von mm Hg in $dyn.sec.cm^{-5}$.

D. Bestimmung und Berechnung von Blutgasen, pH-Wert und Standardbikarbonat

O_2- und CO_2-Druck im arteriellen und gemischt venösen Blut wurden mit Membran-Elektroden gemessen (GLEICHMANN u. LÜBBERS (30,31)).
Der O_2-Gehalt wurde mit O_2-Sättigung und O_2-Kapazität, der CO_2-Gehalt aus pH und CO_2-Druck nach der Gleichung von HENDERSON u. HASSELBALCH errechnet.

Die O_2-Sättigung wurde aus O_2-Gehalt und O_2-Kapazität errechnet oder aus pH und O_2-Druck über die Dissoziationskurve für Hb O_2 gewonnen. Die O_2-Kapazität ergab sich aus dem Hämatokrit nach dem Normogramm von VAN SLYKE u. SENDROY (BARTELS u. Mitarb. (6)).

Die pH-Messung, insbesondere die Eichung der Glaselektroden-Meßkette, erfolgte in der von SCHWAB u. WISSER (81,82) angegebenen Weise.

Das Standardbikarbonat wurde aus CO_2-Druck, CO_2-Gehalt, Hb-Gehalt und O_2-Sättigung ohne Äquilibrierung über das Normogramm von HENDERSON gewonnen (SCHWAB u. WISSER (81,82).

E. Bestimmung des Sauerstoffverbrauchs und Berechnung des Grundumsatzes

Der Sauerstoffverbrauch wurde mit der halboffenen Spirometrie bestimmt. Die Probanden atmeten Zimmerluft, das Exspirationsvolumen wurde mit einem DOUGLAS-Sack aufgefangen. Nach Abschluß des Versuches wurde der Inhalt des Atmungssacks durch eine Gasuhr getrieben und das abgelesene Gasvolumen auf Normalbedingungen (Trockenheit, 0°C, 760 mm Hg) umgerechnet. Die Analyse der Ausatmungsluft erfolgte mit der Apparatur nach SCHOLANDER, wobei von jeder Gasprobe Doppelbestimmungen durchgeführt wurden.

Unter Berücksichtigung des respiratorischen Quotienten (RQ) wurde das entsprechende kalorische Äquivalent den GEIGY-Tabellen entnommen und der Grundumsatz berechnet. Zur Ermittlung der prozentualen Abweichung vom Sollwert dienten die von HARRIS-BENEDICT angegebenen Normalwerte (GEIGY-Tabellen (29)).

F. Statistische Auswertung

Zur statistischen Auswertung wurde der Mittelwert (MW) jeder Versuchsreihe mit der zugehörigen Standardabweichung (Sx) errechnet.

Die statistische Sicherung der Mittelwertunterschiede zwischen den Ruhewerten (K) und den Werten nach Gabe von 20 mg Propranolol, den Ruhewerten (K) und den Werten nach Gabe von 10 mg Propranolol, sowie zwischen den Werten nach Gabe von 10 mg und 20 mg geschah mit Hilfe des t-Testes (SNEDECOR (84)).

Der Korrelationskoeffizient (R), die Regressionsgerade und der entsprechende Vertrauensbereich (doppelte Standardabweichung) wurden jeweils nach der von FUCHS (26) angegebenen Methode bestimmt.

III. ERGEBNISSE

In Tab. II, III, VI sind für alle 15 Patienten die Untersuchungsergebnisse vor (K) und nach Gabe von 20 mg Propranolol intravenös dargestellt. Die Meßwerte nach Applikation von 10 mg des Betarezeptorenblockers für die ersten 9 Patienten sind zusätzlich in Tab. IV und V wiedergegeben.

A. Kreislaufveränderungen und Energieumsatz bei Hyperthyreose

1. Herzzeitvolumen (HZV), Schlagfrequenz (Fr), Schlagvolumen (SV), arteriovenöse Sauerstoffgehaltsdifferenz (AVD O_2), Kreislaufzeiten

Das Herzzeitvolumen ist bei allen untersuchten Patienten erhöht, und zwar im Mittel auf 7,1 $\pm$ 1,79 l/min/m^2. Der Schwankungsbereich liegt zwischen 4,6 l/min/m^2 und 10,7 l/min/m^2. In vier Fällen des Kollektivs (Pat. 6,7, 9,13) findet sich eine Steigerung auf über das Doppelte der Norm, bei den übrigen Probanden ist eine mäßige bis deutliche Erhöhung des HZV zu verzeichnen.

Die Untersuchten zeigen die bei der Thyreotoxikose zu erwartende Frequenzerhöhung mit Werten zwischen 90 und

147 Schlägen/min. Bei allen besteht ein Sinusrhythmus, nur in einem Fall (Pat. 8) kam es während der Untersuchung vorübergehend zum Vorhofflimmern. Die Frequenz beträgt im Mittel 115 ± 13,7 Schläge/min.

Bei extremen Herzindices (Pat.6,7,9,13) findet sich darüber hinaus eine Zunahme des Schlagvolumens, im übrigen liegen die Werte im oberen Normbereich (Mittelwert 61,3 ± 16,1 ml/m^2). Die Erhöhung des HZV ist also vor allem Folge einer Frequenzsteigerung.

Die arteriovenöse Sauerstoffgehaltsdifferenz (AVD O_2) ist im Mittel auf 3,1 ± 0,66 Vol % erniedrigt. Zehn Patienten zeigen eine AVD O_2 unter 3,5 Vol %; nur bei einem Patienten (5) liegt sie über 4,0 Vol %. HZV und AVD O_2 weisen eine enge Korrelation auf: R = -0,796 (Abb.2). Bei dem zentralen Injektionsmodus (Art. pulm.) und der arteriellen Registrierung an der Ellenbeuge (Art. brach.) beträgt die Erscheinungszeit (AT) unter Ruhebedingungen durchschnittlich 2,9 ± 0,88 sec. Die mittlere Konzentrationszeit (BT) liegt bei 3,0 ± 0,63 sec. Das Maximum der Farbstoffkonzentration (CPT) wird im Mittel nach einer Zeit von 5,9 ± 1,1 sec erreicht, und das erste Minimum (CLT) wird durchschnittlich 9,0 ± 1,76 sec nach Beginn des Konzentrationsanstiegs bestimmt. Vom gleichen Kurvenpunkt aus gemessen ist der Gipfelpunkt der ersten Nachschwankung (CRT) im Mittel nach 13,1 ± 2,57 sec erreicht. Zur Analyse des Rezirkulationsgipfels findet sich ein Durchschnittswert von 0,81 ± 0,08 für den Quotienten C_L/C_R.

2. Sauerstoffverbrauch und Grundumsatz

Der Sauerstoffverbrauch ist im Durchschnitt auf 195,7 ± 27,3 ml/min/m^2 gesteigert. Unter Berücksichtigung des entsprechenden RQ-Wertes ergibt sich im Vergleich mit den Standardwerten nach HARRIS-BENEDICT (GEIGY-Tabellen (29)) eine Grundumsatzerhöhung von im Mittel 61 % über den Normalwert.

In dem gemessenen Bereich zeigen HZV und O_2-Verbrauch eine nur geringe Korrelation: R = 0,025 (Abb. 3).

In Abb. 4 ist die Relation zwischen Grundumsatzsteigerung und dem HZV vor Gabe von Propranolol dargestellt. Aus der graphischen Darstellung geht bereits hervor, daß auch eine statistisch signifikante Korrelation dieser Variablen nicht nachweisbar ist (R = -0,121).

3. Arterieller Druck, peripherer Gefäßwiderstand und Pulmonalarteriendruck

Bei keinem Patienten findet sich eine arterielle Hypertonie. Der Mittelwert beträgt 83,8 ± 7,0 mm Hg. Daraus ergibt sich, bei dem gleichzeitig gesteigerten HZV, ein deutlich erniedrigter peripherer Gefäßwiderstand, der in einem Bereich von 375 bis 907 dyn.sec.cm^{-5} schwankt. Der Mittelwert beträgt 626 ± 178 dyn.sec.cm^{-5}. Der Mitteldruck in der Art. pulm. liegt zwischen 16,3 mm Hg und 36,1 mm Hg, es errechnet sich ein Mittelwert von 23,1 ± 5,9 mm Hg. Bis auf eine Ausnahme (Pat. 15) findet sich bei allen Untersuchten ein mehr oder minder deutlicher Druckanstieg in der Lungenarterie. Auf die Errechnung des Gesamtwiderstandes in der Lunge wurde verzichtet, da der Pulmonalkapillardruck aus technischen Gründen nicht gemessen werden konnte.

4. P O_2, P CO_2, pH-Wert und Standardbikarbonat im arteriellen Druck

Der O_2-Druck des arteriellen Blutes von durchschnittlich 86,2 ± 11,7 Torr liegt unter Berücksichtigung des Lebensalters im Normalbereich (ULMER u. REICH (93)). Der entsprechende CO_2-Druck ist mit 35,4 ± 4,77 Torr gering erniedrigt. Die Standardbikarbonatkonzentration beträgt im Mittel 25,1 ± 1,73 mval/l. Das arterielle Blut-pH zeigt die Tendenz zur respiratorischen Alkalose; Durchschnittswert 7,44 ± 0,08.

B. Einfluß des Betarezeptorenblockers Propranolol, entsprechend III. A

Aus Tab. IV und V geht hervor, daß beim Vergleich der Messungen nach Injektion von 10 mg und 20 mg Propranolol es in keinem Fall zu einer statistisch signifikanten Änderung der Mittelwerte kommt. Es sollen daher im weiteren Verlauf der Arbeit nur Ergebnisse vor (K) und nach medikamentöser Behandlung (20 mg) besprochen werden.

1. Herzzeitvolumen (HZV), Schlagfrequenz (Fr), Schlagvolumen (SV), Arteriovenöse Sauerstoffgehaltsdifferenz (AVD O_2), Kreislaufzeiten

Nach Gabe des Beta-Sympathicolyticums fällt das HZV im Mittel um 1,6 l/min/m^2 auf 5,5 $\pm$ 1,48 l/min/m^2 ab ($p < 0{,}001$), und zwar ist die signifikante Änderung vorwiegend Folge eines Frequenzabfalls von durchschnittlich 115 $\pm$ 13,7 auf 97 $\pm$ 9,4 Schläge/min ($p < 0{,}001$). Das Schlagvolumen (Index) ist im Mittel um 5,8 ml erniedrigt ($p < 0{,}01$), der Mittelwert beträgt 56,5 $\pm$ 14,6 ml/m^2.

Die arteriovenöse Sauerstoffgehaltsdifferenz steigt von durchschnittlich 3,1 auf 3,6 $\pm$ 0,89 Vol% an ($p < 0{,}01$). Beim Vergleich mit Ergebnissen gesunder Versuchspersonen desselben Lebensalters ist er jedoch im Mittel (SCHWAB u. Mitarb. (83)) noch erniedrigt. Die untere Normgrenze wird nur in Einzelfällen (Pat. 1,5,10,11) erreicht. Eine deutlich erhöhte AVD O_2 (5,6 Vol%) zeigt nur Pat. 8. Sie klagte während der Untersuchung zeitweilig über Luftnot, so daß in Zusammenhang mit dem deutlich gesteigerten mittleren Pulmonalarteriendruck (42,3 mm Hg) eine beginnende Linksinsuffizienz nach Betarezeptorenblocker angenommen werden mußte.

HZV und AVD O_2 bleiben auch nach 20 mg Propranolol in enger Korrelation; R = -0,743 (Abb.5).

Alle Kreislaufzeiten zeigen im Mittel eine signifikante Zunahme ($p < 0,001$):

Die Erscheinungszeit (AT) nimmt um durchschnittlich 1,0 sec zu, was 34 % entspricht. Die Konzentrationszeit (BT) weist mit 0,5 sec die kleinste absolute Zeitzunahme auf (17 %), und die Summe aus beiden Größen (CPT) ist im Mittelwert von 5,9 $\pm$ 1,1 sec auf 7,3 $\pm$ 1,2 sec gesteigert (24 %). CLT verlängert sich durchschnittlich um 2,4 sec (16 %), und für CRT wurde eine Änderung um 2,3 sec (18 %) gemessen.

Außer der nach Propranolol vergrößerten Fläche unter der Farbstoffkurve fällt auf, daß sich bei nahezu allen Kurven die erste Rezirkulationswelle wesentlich deutlicher vom Hauptausschlag abzeichnet. Bei den Untersuchten, Pat. 6,9 u. 10, ist diese Veränderung besonders stark ausgeprägt (Abb. 8-10). Der Quotient C_L / C_R verkleinert sich statistisch deutlich ($p < 0,001$), und zwar im Mittelwert um 0,15 auf nunmehr 0,66. Der Verdünnungsschenkel nähert sich stärker der Nullinie, die Änderung geht also vor allem auf ein verkleinertes C_L zurück.

2. Sauerstoffverbrauch

Unter Gabe von Propranolol erfolgt nur eine geringe Abnahme des Sauerstoffverbrauchs. Die Mittelwertsänderung von 195,7 $\pm$ 27,3 ml/min/m^2 auf 192,5 $\pm$ 27,1 ml/min/m^2 ist statistisch nicht signifikant. Zwischen HZV und O_2 - Verbrauch läßt sich ein Korrelationskoeffizient von R = 0,415 errechnen (Abb. 6). Das gilt entsprechend auch für den Grundumsatz.

3. Arterieller Druck, peripherer Gefäßwiderstand und Pulmonalarteriendruck

Der arterielle Mitteldruck beträgt nach Gabe des Betarezep-

torenblockers im Mittel 82,8 ± 8,52 mm Hg; die Abnahme von durchschnittlich 1 mm Hg ist statistisch nicht verwertbar ($p > 0,1$). Dagegen steigt der periphere Gesamtgefäßwiderstand im Mittelwert um 194 dyn.sec.cm^{-5}, von durchschnittlich 626 ± 178 dyn.sec.cm^{-5} auf 820 ± 320 dyn.sec.cm^{-5} an ($p < 0,001$). Der Mitteldruck in der Art.pulm. erhöht sich bei der Mehrzahl der Patienten deutlich und beträgt 26,0 ± 6,9 mm Hg ($p < 0,01$).

4. P O_2, P CO_2, pH-Wert und Standardbikarbonat im arteriellen Blut

Diese Werte bleiben durch Propranolol nahezu unbeeinflußt, die Mittelwerte zeigen keinerlei gerichtete Veränderungen. Für alle Größen gilt $p > 0,1$. Deshalb kann auf eine weitere Besprechung verzichtet werden.

IV. DISKUSSION

A. Vergleich der eigenen Ergebnisse mit den aus der Literatur bekannten

Der Kreislauf der Patienten mit Hyperthyreose ist gekennzeichnet durch Tachykardie mit gesteigertem Schlagvolumen und daher erheblich erhöhtem Herzzeitvolumen, in Einzelfällen (Pat. 6,7,9,13) bis zu Herzindices von über 9 l pro Minute pro m^2. Dabei findet sich im großen Kreislauf in keinem Falle ein erhöhter arterieller Mitteldruck, so daß sich ein auf 625 dyn.sec.cm^{-5} erniedrigter peripherer Gesamtwiderstand errechnet. Diese Befunde stehen in Übereinstimmung mit den Ergebnissen anderer Untersucher (ROWE u. Mitarb. (73); HUMERFELT u. Mitarb. (51); MYERS u. Mitarb. (65); UEHLINGER u. Mitarb. (93); BISHOP u. Mitarb. (11)).

Im Gegensatz zu den Verhältnissen im großen Kreislauf wurde, wie auch von UEHLINGER u. Mitarb. (93) und MYERS u. Mitarb. (65), in der Pulmonalarterie eine deutliche Erhöhung des Mitteldrucks registriert. Solche Drucksteigerungen im Pulmonalkreislauf können Folge des beträchtlich vermehrten Herzzeitvolumens sein (LOCHNER (59); COURNAND (17)). Aus technischen Gründen besteht jedoch nicht die Möglichkeit, zwischen einer solchen echten Steigerung des transpulmonalen Druckgradienten bei erhöhtem Durchfluß und einer Zunahme des Pulmonalarteriendrucks infolge Steigerung des linken Vorhofdruckes zu unterscheiden. Die Frage nach der Ursache der pulmonalen Druckerhöhung muß also offen bleiben.

B. Ursachen des hyperdynamen Kreislaufbildes

Im allgemeinen wird die Kreislaufsteigerung bei Patienten mit Hyperthyreose als Folge des erhöhten metabolischen Bedarfs angesehen. Eine statistische Korrelation zwischen O_2-Verbrauch und HZV fehlt jedoch. Darüber hinaus ist auffällig, daß die arteriovenöse Sauerstoffgehaltsdifferenz nicht vergrößert ist, wie etwa bei körperlicher Belastung, sondern erniedrigt. Der Kreislauf ist also über die metabolischen Bedürfnisse der Peripherie hinaus gesteigert. Es erhebt sich die Frage, welche Faktoren für diese inadäquat erscheinende Kreislaufsteigerung verantwortlich gemacht werden können.

GAHLENBECK u. BARTELS (27) fanden bei Patienten mit Hyperthyreose eine Vergrößerung des Sauerstoffhalbsättigungsdruckes, also eine Verminderung der Affinität des Hämoglobins zum Sauerstoff, d.h. eine Rechtsverschiebung der O_2-Dissoziationskurve. Ähnlich wie schon SCHWAB u. Mitarb. (83) und KEYS u. SNELL (55) weisen diese Autoren darauf hin, daß eine Rechtsverlagerung der Sauerstoffbindungskurve dann beobachtet wird, wenn eine der Stoffwechselintensität entsprechende Sauerstoffversorgung der Gewebe nicht aufrechterhalten werden kann. Würde man mit einer solchen Dissoziationskurve die Sättigung des Hämoglobins aus dem O_2-Druck bestimmen, so bekäme man im venösen Bereich niedrigere Werte und damit wahrscheinlich eine höhere $AVDO_2$. Leider liegt eine Dissoziationskurve für alle O_2-Druck-, Temperatur- und pH-Bereiche nicht vor, so daß bei diesen Berechnungen nur die Verwendung der Standard-Dissoziationskurve möglich war. Ein wesentlicher Fehler ist dadurch offenbar nicht entstanden, denn auch wenn man die $AVDO_2$ ohne Verwendung der blutgasanalytischen Werte aus Herzzeitvolumen und Sauerstoffverbrauch nach dem FICK'schen Prinzip berechnet, erhält man eine praktisch identische Erniedrigung unter den Normalwert. Eine systematische Abweichung fand sich nicht (Abb.7). Infolgedessen ist damit zu rechnen, daß die $AVDO_2$ bei dem untersuchten Patientengut tatsächlich erniedrigt, der Kreislauf also über die metabolischen Bedürfnisse der Peripherie hinaus gesteigert ist.

1. Wärmeregulation und oxydative Phosphorylierung

Es ist daran zu denken, daß der vermehrte Blutfluß der Wärmeregulation dient. Bei dem gesteigerten Energieumsatz der Patienten mit Thyreotoxikose ist vermehrte Wärmeproduktion zu erwarten. Zur Konstanterhaltung der Körpertemperatur ist daher eine Steigerung der Durchblutung sowohl in Wärme produzierenden als auch in Wärme abstrahlenden Organen notwendig. So haben FREY (25) und KONTOS u. Mitarb. (65) gezeigt, daß die Durchblutung von Haut und Muskulatur erheblich gesteigert ist, und zwar bis auf Mittelwerte von 300 % gegenüber der Norm. Der Zweck der Vasodilatation der Hautgefäße liegt in der vermehrt notwendigen Wärmeabgabe. Dabei war die AVD O_2 sowohl in den Haut- als auch in den Muskelgefäßen gegenüber einem Normalkollektiv erniedrigt, als Zeichen dafür, daß der Fluß über die metabolischen Bedürfnisse hinaus gesteigert war. Es sei erwähnt, daß in den Untersuchungen von KONTOS u. Mitarb. (65) nach intraarterieller Atropingabe die Muskeldurchblutung nicht, aber die Hautdurchblutung teilweise geringer wurde. Cholinerge Mechanismen spielen demnach nur eine beigeordnete Rolle.

Mehrere Autoren unternahmen Messungen der Durchblutung anderer Kreislaufabschnitte bei Patienten mit Hyperthyreose und verglichen ihre Befunde mit den an Normalpersonen gewonnenen Werten. ROWE u. Mitarb. (73) fanden eine Zunahme der Koronardurchblutung um 39 %. MYERS u. Mitarb. (65) geben eine gesteigerte Nierendurchblutung an, allerdings ohne einen Zahlenwert zu nennen und beschreiben Durchblutungsgrößen des Splanchnicus- und Leberbereichs, die nicht statistisch signifikant von der Norm abweichen. Dieses gilt ebenfalls für die Gehirndurchblutung (SCHEINBERG (87)).

Man hat sich mit der Frage befaßt, ob die Wärmeproduktion bei Thyreotoxikose durch Entkopplung der oxydativen Phosphorylierung unverhältnismäßig hoch ist, ob also der P/O Quotient, das Verhältnis von gebildetem energiereichen Phosphat im O_2-Verbrauch niedrig ist (MARTIUS u. HESS (62);

BING (10); HOCH u. LIPMANN (47); LEHNINGER (58)). So könnten sich etwa klinische Befunde wie Wärmeempfindlichkeit, subfebrile Temperaturen, Gewichtsverlust und Muskelschwäche erklären.

Gegen diese scheinbar so plausible Annahme sprechen vor allem neuere Arbeiten von STOCKER u. Mitarb. (87). Sie untersuchten die oxydative Phosphorylierung in den Mitochondrien der Skelettmuskulatur von Patienten mit erheblicher Thyreotoxikose und verglichen die Ergebnisse mit den gleichzeitig an gesunden Versuchspersonen gewonnenen Daten. Folgende Befunde u.a. sprechen ihrer Meinung nach gegen eine Entkopplung der oxydativen Phosphorylierung. Andere Autoren schließen sich an (DALLAM u. HOWARD (18); WYNN u. FORE (102)).

1. Die in vitro zur Entkopplung notwendige Thyroxinkonzentration in vivo wird bei weitem nicht erreicht.

2. Die morphologischen Veränderungen der Mitochondrien entsprechen nicht den nach Entkopplung mit Dinitrophenol gefundenen. Im Gegenteil läßt sich mit diesem Pharmakon an den Patienten mit Hyperthyreose ein ganz ähnlicher Effekt wie an gesunden Personen erzielen.

3. Zellatmung und ATPase-Aktivität sind zwar deutlich erhöht, jedoch entspricht der P/O Quotient, das Verhältnis von gebildetem energiereichen Phosphat zu Sauerstoffverbrauch, dem theoretischen Normalwert von 3,0.

4. Das Schilddrüsenhormon stimuliert die Zellatmung (Atmungskette) und fördert den Einbau von Aminosäuren in Mitochondrien-Protein. Dieser Vorgang ist durch Actinomycin D und Puromycin hemmbar, ein Beweis des primären Einflusses auf die Proteinsynthese (TATA (90); WEISS u. SOKOLOFF (96)).

Die Arbeiten zeigen, daß das Thyroxin bzw. seine Metaboliten in den Mitochondrien die gesamte oxydative Phosphorylierung beschleunigen und die Proteinsynthese steigern. Die Störung liegt demnach nicht in einer Fehlsteuerung der Energieproduktion. Die Frage, ob die beschleunigte Energieproduktion das Ergebnis einer ausschließlichen Wirkung des Schilddrüsenhormons auf die Proteinsynthese oder auf andere bzw. weitere Vorgänge ist, vermögen die Autoren nicht endgültig zu beantworten.

2. Gesteigerte Schilddrüsendurchblutung. Formanalyse der Farbstoffverdünnungskurven

Eine gesteigerte Schilddrüsendurchblutung, die sich klinisch als Schwirren der Thyreoiden nachweisen läßt, steht neben den Durchblutungssteigerungen im Bereich der schon erwähnten Teilkreisläufe als Ursache der niedrigen AVD O_2 zur Diskussion. Nach INGBAR und FREINDEL (52) kann die Durchblutung von normal etwa 125 ml/min. (RIGGS u. Mitarb. (72)) auf 1000 ml/min, nach anderen Untersuchern sogar bis zu 3000 ml/min. vergrößert sein (MYANT u. Mitarb. (66)).

Mit dieser hohen Blutflußmenge sind gut die während der Kontrollmessungen geschriebenen Farbstoffverdünnungskurven vereinbar. Sie lassen nämlich zumeist das Bild des physiologischerweise deutlich abgesetzten Nachgipfels vermissen (Abb. 8-10). Die Ursache der veränderten Kurvenform liegt ganz allgemein darin, daß sich die Indikatorkonzentration an der Registrierstelle bei Ankunft des markierten Blutes aus den verschiedenen Gefäßbahnen nicht schlagartig ändert. Dabei kommen für die Abflachung der ersten Nachschwankung verschiedene Erklärungsmöglichkeiten in Betracht. Eine Ursache könnte Klappeninsuffizienz, besonders unter Belastung, sein; schon bei Menschen mit intakten Klappen und in Ruhe wurden geringe Rückflußvorgänge nachgewiesen (MICHAEL u. SHILLINGFORD (63); STAUFFER u. Mitarb. (85); HOFFMANN u. ROWE (49)). Zweitens wäre ein Links-Rechts-Shunt denkbar, beispielsweise über einen Septumdefekt, bei offenem Ductus Botalli oder durch sonstige pathologische zentrale oder periphere Gefäßverbindungen (WOOD (101); HEGGLIN u. Mitarb. (43)). Ähnliches gilt für einen verstärkten Abfluß über die Thebesischen Venen und für eine gesteigerte Rezirkulation innerhalb des Koronarkreislaufes (SCHWAB u. Mitarb. (83)).

Trotzdem ist auf Grund der zuletzt genannten Kurzschlußmengen normalerweise kein Einfluß auf die Kurvenform im erwarteten Sinne nachweisbar. Die Belastungskurven von Sportlern zeigen bei verkürzter Rezirkulationszeit nur eine mäßige Abflachung des Verdünnungsschenkels und sogar eine Erhöhung des scharf abgesetzten Rezirkulationsgipfels, die auf Zunahme der Durchblutung und der Blutstromgeschwindigkeit in den Muskelgebieten der arbeitenden Extremitäten zurückgeführt wird (SCHNEIDER u. Mitarb. (76).

Für die besondere Abflachung der Rezirkulationswelle bei den Hyperthyreose-Patienten ist möglicherweise die Schilddrüse verantwortlich. Sie wäre dann als große, herznahe Kurzschlußverbindung anzusehen, die mit hoher Umwälzgeschwindigkeit früh, eventuell mehrfach in den Verdünnungsschenkel einbricht. Durch wiederholte Verzerrung des slope-down zu verschiedenen Zeiten könnte schließlich, bei immer weiterer Abflachung des Verdünnungsschenkels, die beobachtete, fast völlig fehlende Abgrenzung zur ersten Rezirkulationswelle resultieren. Ein Quotient C_L / C_R von durchschnittlich 0,81 steht mit dieser Vermutung im Einklang (SCHNEIDER u. ROST (77)).

Diese Erklärung der Formveränderung der Farbstoffverdünnungskurve bei Patienten mit Hyperthyreose wäre durch Kurvenschreibung vor und nach vollständiger Strumektomie zu überprüfen. Solche Untersuchungen liegen bisher nicht vor.

An einem ähnlichen Patientenkollektiv bewiesen SCHÖNTHAL u. Mitarb. (78) mit dem Schilddrüsenphonogramm den Shunt-Charakter der Strömungsverhältnisse. Sie registrierten die Veränderungen als crescendo-decrescendo-Geräusche, die klinisch wi e objektiv nicht von denen einer arteriovenösen Fistel zu unterscheiden waren. Nach längerer thyreostatischer Behandlung normalisiert sich allmählich auch das Phonogramm.

Ob die bei Hyperthyreose gesteigerte Schilddrüsendurchblutung zur Erniedrigung des Gesamtkörper-$AVDO_2$ beiträgt, ist

nicht zu entscheiden, da sich zur Frage der $AVDO_2$ des Schilddrüsenblutes beim Menschen keine Literaturangaben fanden.

Auffällig sind allerdings in diesem Zusammenhang die Befunde von WILSON u. Mitarb. (99), daß nämlich die $AVDO_2$ errechnet aus HZV und Sauerstoffverbrauch, bei Versuchspersonen mit induzierter Hyperthyreose ohne Struma 4,5 Vol %, dagegen diejenigen seiner Patienten mit spontaner Hyperthyreose (98) nur 3,5 Vol % beträgt.

3. Psychische Faktoren

Darüber hinaus ist bekannt, daß psychische Faktoren Kreislaufsteigerungen mit niedriger $AVDO_2$ herbeiführen könen (HICKHAM u. Mitarb. (45); STEAD u. Mitarb. (86). Bei geringem Schmerz, Herzkatheterismus, Arterienpunktion usw. wurden ein signifikanter Anstieg der Katecholamine in Plasma und eine vermehrte Ausscheidung im Urin wiederholt nachgewiesen (SCHMID u. Mitarb. (75); EMMRICH u. Mitarb. (21)). Daß jedoch psychische Erregung als Folge der hämodynamischen Untersuchung Ursache der erniedrigten $AVDO_2$ ist, erscheint unwahrscheinlich, denn die Herzfrequenz war gegenüber klinischen Untersuchungen, die einige Tage vor den hämodynamischen Messungen erfolgten, nicht verändert (Tab.I). GRAETTINGER u. Mitarb. (35) führen den während der hämodynamischen Untersuchung gleichbleibenden Sauerstoffverbrauch als Argument dafür an, daß eine wesentliche akute psychische Erregung der Patienten nicht vorliegen kann.

4. Wechselwirkungen zwischen Katecholaminen und Thyroxin

Wie oben bereits festgestellt, entsprechen Kreislauf- und Stoffwechselreaktionen infolge Schilddrüsenüberfunktion in vielen Punkten einer experimentellen Katecholaminwirkung, vor allem einer Adrenalindauerinfusion (WALDSTEIN (95)). Tachykardie, erhöhtes Herzzeitvolumen, erniedrigter peri-

pherer Gesamtgefäßwiderstand, gesteigerte Glykogenolyse und Lipolyse bestimmen in beiden Fällen das Geschehen. Die Ähnlichkeiten zwischen gesteigerter Katecholamin- und Thyroxinwirkung sind so groß, daß nicht selten klinisch beim Phaeochromozytom primär eine Hyperthyreose diagnostiziert wird (SACK u. KNOLL (74)).

Diese Ähnlichkeiten des Kreislaufbildes können einmal dadurch hervorgerufen sein, daß bei Hyperthyreose vermehrt Katecholamine gebildet werden. HARRISON (41) publizierte jedoch Untersuchungen, bei denen im Gegensatz zu älteren Ergebnissen (DILLER u. KILPATRICK (19); HOFFMANN u. Mitarb. (48)), die mit weniger zuverlässigen Methoden gewonnen wurden, keine Erhöhung der Katecholamine oder deren Metaboliten im Serum oder Urin gefunden wurden, wie es bei vermehrter Hormonsynthese, vermehrtem Hormonumsatz oder bei Abbaustörungen möglich wäre.

Weiter wäre es denkbar, daß durch Thyroxin die Empfindlichkeit auf Katecholamine verstärkt wird. Für eine derartige Annahme scheinen eine ganze Reihe von Befunden zu sprechen (WALDSTEIN (95); HARRISON (41); HEGGLIN (44)). Denn eine prozentual extrem gesteigerte Reaktion des Kreislaufs und stark überschießende Stoffwechselwirkung auf Katecholamingabe zeigen ausschließlich Hyperthyreose-Patienten. Demgegenüber ist an Normal-Personen der Effekt der Katecholamine deutlich geringer oder läßt sich beim Krankheitsbild der Hypothyreose gelegentlich gar nicht nachweisen.

Auch im Tierexperiment verstärkt Thyroxin-Vorbehandlung bzw. spontane Thyreotoxikose erheblich die Wirkung der Katecholamine. BREWSTER u. Mitarb. (15) beschreiben an thyreotoxikotischen Hunden, daß nach totaler Sympathikusblockade sowohl die Grundumsatzsteigerung als auch eine Kreislaufsteigerung vermißt werden. Nach Infusion von Adrenalin und Noradrenalin treten die bekannten Symptome im vorher registrierten Umfang erneut auf.

Der Nachweis einer alleinigen, unabhängigen Thyroxinwirkung stößt gegen der auch in isolierten Geweben vorhandenen biogenen Amine auf technische Schwierigkeiten. WOLLENBERGER (100) und andere Autoren (MARKOWITZ u. YATER (61) schafften sich die notwendige Ausgangssituation, indem sie mit embryonalen Herzzellen von Küken experimentierten. In einem solchen Fall ist die adrenerge Innervation noch nicht ausgebildet, und es entfällt somit dieser sonst kaum ausschaltbare Einfluß. An diesen Geweben bewiesen die genannten Untersucher den eindeutigen chronotropen Effekt von Thyroxin und folgerten, daß eine für spezifisch adrenerg gehaltene Reaktion in Abwesenheit der Katecholamine möglich ist.

C. Die Wirkungen von Propranolol

Durch Verwendung von Propranolol gelingt es, den durch Betarezeptoren vermittelten Einfluß des adrenergen Nervensystems auf das Zustandekommen der Kreislaufveränderungen bei Hyperthyreose nachzuweisen. Die dargestellten Ergebnisse zeigen, daß er von untergeordneter und von Fall zu Fall variabler Bedeutung ist (Tab. II-VI).

Betrachtet man nämlich die einzelnen Meßwerte nach Gabe von 10 bzw. 20 mg Propranolol, so ergibt sich, daß ein hyperkinetisches Kreislaufbild erhalten bleibt. Die Herzfrequenz beträgt im Mittel 97 Schläge/min., das Schlagvolumen nimmt auf 56,5 ml/m^2 ab, und der Herzindex sinkt auf durchschnittlich 5,5 l/min/m^2. Bei annähernd gleichbleibendem Sauerstoffverbrauch beträgt die mittlere AVD-O_2 3,6 Vol %. Der mittlere arterielle Druck bleibt unverändert, es ergibt sich eine Zunahme des peripheren Gefäßwiderstandes um 200 dyn.sec.cm^{-5}. Der Mitteldruck in der Arteria pulmonalis steigt um weitere 2,9 ml Hg und beträgt nunmehr durchschnittlich 26,0 mm Hg. Dies kann als direkte Wirkung von Propranolol auf den Pulmonalkreislauf im Sinne einer Vasokonstriktion oder als Folge eines erhöhten linken Vorhofdruckes angedeutet werden. Nach Unter-

suchungen von FLECKENSTEIN (23) lassen die Beta-Sympatholytica die Konzentrationskraft und -geschwindigkeit des Myokards abnehmen.

Auffällig verändert ist die Form der Farbstoffverdünnungskurven nach 20 mg Propranolol (Abb. 8-10) Bei nahezu allen 15 Patienten tritt die Rezirkulationswelle deutlicher hervor. Der Verdünnungsschenkel verläuft steiler, C_L wird kleiner, C_R ändert sich nur wenig (Tab. VI). Bei annähernd proportional verlängerten Kreislaufzeiten manifestiert sich die Rezirkulation zu einem späteren Zeitpunkt. Diese Veränderung geht nicht unbedingt mit der Größe und Abnahme von HZV und Herzfrequenz parallel, doch besteht in den meisten Fällen gute Übereinstimmung (Abb. 8-10).

Unter der Wirkung des Betarezeptorenblockers muß sich die relative Durchströmung der Teilkreisläufe verändert haben, so daß Gebiete mit kurzer Kreislaufzeit jetzt weniger Blut aufnehmen. Jedoch entspricht der Quotient C_L / C_R noch nicht dem an Normalpersonen in Ruhe gemessenen Wert von 0,60 (SCHNEIDER u. ROST (77). Es ist nicht möglich, zu entscheiden, um welche Gebiete es sich dabei handelt. Ein spezifischer Einfluß auf die Schilddrüsendurchblutung erscheint nach diesen Beobachtungen möglich.

Die gefundenen Kreislaufveränderungen nach Betarezeptorenblockade stimmen gut mit den Beobachtungen von HOWITT u. ROWLANDS (50); WIENER u. Mitarb. (97) sowie SCHRÖDER u. WERKÖ (79) überein. Sie stehen jedoch im Gegensatz zu den schon erwähnten Befunden von WILSON u. Mitarb. (98,99). Daß sich Unterschiede in der Reaktivität von Normalpersonen mit induziertem Hypermetabolismus und Patienten mit spontaner Hyperthyreose finden, erscheint verständlich (ABRAMSON (1)). Unerklärlich erscheint jedoch das mangelhafte Ansprechen seiner Patienten auf Propranolol (98). Dosisunterschiede können nicht als Erklärung herangezogen werden, da auch nach Steigerung der primär schon hohen Dosis in den eigenen Versuchsreihen kein zusätzlicher, statistisch signifikanter Effekt zu erzielen war (Tab. IV u. V). Interessant erscheint in diesem Zusammenhang, daß Therapieversuche mit hohen Dosen von Reserpin (THIER u. Mitarb. (91)) und Guanethidin (GOLDSTEIN u. KILIP (32))

oft nur eine Abmilderung, keine Normalisierung der klinischen Symptome bei Patienten mit Schilddrüsenüberfunktion und im Tierexperiment bei hyperthyreoten Ratten ergab.

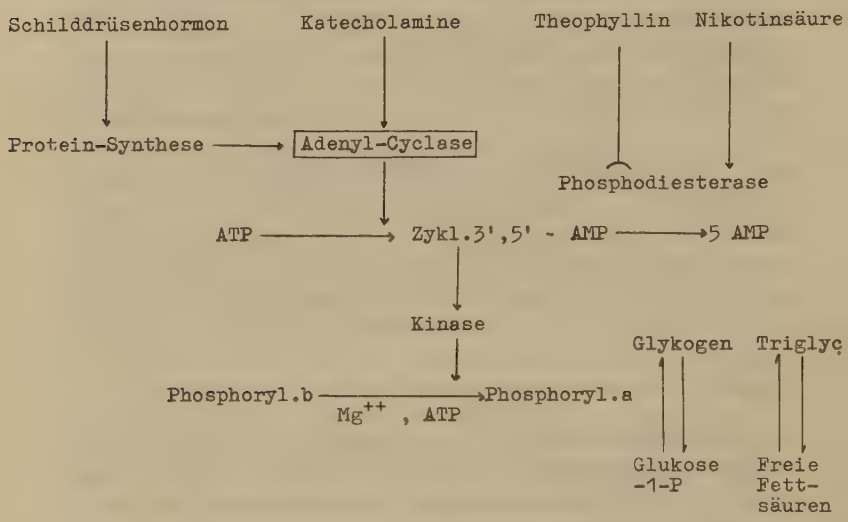
Es erhebt sich die Frage, ob die beobachteten Wirkungen von Propranolol wirklich nur auf einer Blockierung der Betarezeptoren beruhen, oder ob sie wenigstens teilweise unspezifischer chinidinähnlicher Natur sind (RAHN u. OCKENGA (70). Diese Frage läßt sich mit der nötigen Sicherheit nur durch Versuche beantworten, bei denen an Stelle des hier verwandten Propranolol-Racemates die rechts drehende, nicht Betarezeptoren blockierende Form verwandt wird, die die chinidinähnlichen Eigenschaften des Racemates noch besitzt. Diese Substanz stand nicht zur Verfügung. Die Tatsache, daß zwischen 10 und 20 mg Propranolol keine wesentliche Wirkungszunahme zu verzeichnen ist, spricht wohl eher dafür, daß die unspezifische Wirkung nicht von erheblicher Bedeutung ist, da man annehmen würde, daß sie mit steigender Dosis zunimmt, ebenso wie das bei anderen Substanzen mit negativ inotroper Wirkung der Fall ist.

Die wesentliche Aussage dieser Untersuchungen, daß nämlich der durch Betarezeptoren vermittelte Einfluß des adrenergen Systems nur von untergeordneter Bedeutung ist, bleibt von diesen Überlegungen unberüht.

Erkrankungen, bei denen das adrenerge Nervensystem wesentliche Bedeutung für die Kreislaufsituation hat, etwa die Herzinsuffizienz oder Hypovolämie,reagieren auf Gabe von Propranolol mit dramatischem Druckabfall und Frequenzrückgang (DISSMANN u. Mitarb. (20)).

In letzter Zeit hat man Vorstellungen über den molekularen Mechanismus entwickelt, der den Wechselwirkungen von Thyroxin und Katecholaminen zu Grunde liegt. Obwohl strukturelle Einzelheiten der Betarezeptoren noch weitgehend unbekannt sind, könnten diese Hypothesen zum Verständnis der Auswirkungen von P r o p r a n o l o l beitragen. SUTHERLAND

u. RALL (89) und weitere Autoren (BRODIE u. Mitarb. (16) diskutieren, wie aus dem folgenden Schema erkenntlich, eine von den Katecholaminen unabhängige Wirkung der Schilddrüsenhormone auf das Adenyl-Zyklase-System, welches als biochemisches Korrelat der Betarezeptoren angesehen wird.



Möglichkeiten der Aktivierung der Phosphorylase durch Schilddrüsenhormone und Katecholamine (SUTHERLAND u. RALL(89))

Modifiziert nach KARLSON (54)

Schilddrüsenhormon und Katecholamine führen also nach Bildung des Adenosin- 3',5'-phosphats aus ATP, nach weiterem ATP-Verbrauch und unter Beteiligung von Mg^{++} und einer Kinase durch Umwandlung von Phosphorylase b zur Bildung von aktiver Phosphorylase a.

Die Beeinflussung dieses Phosphorylase-Systems ist experimentell an verschiedenen Stellen möglich. Beispielsweise wird die aktuelle Konzentration von 3'-5' AMP durch Theophyllin erhöht, während Nikotinsäure gleichfalls durch Einfluß auf die Phosphodiesterase das Gegenteil bewirkt.

Das dargestellte Schema gilt zunächst nur für die Beeinflussung der Phosphorylasen. Die Verbindung zur Frequenzwirkung der Katecholamine und des Thyroxins ist bisher nicht hergestellt. Ähnliche Mechanismen könnten auch für die Regulation der Reizbildung im Sinusknoten (LYDTIN u. Mitarb. (60)), den Arterioventrikularknoten (KABELA u. MENDEZ (53) und somit das Herzzeitvolumen bestehen. Dann würde sich erklären, daß nach Sympathikolytikagabe nur ein reduziertes, jedoch nach wie vor hyperkinetisches Kreislaufbild erhalten bleibt. Eine weitere Reduzierung der Symptome kann dann nur durch Beseitigen der Schilddrüsenüberfunktion erreicht werden.

D. Weitere Erklärungsmöglichkeiten für die Kreislaufsteigerung

Schließlich soll darauf hingewiesen werden, daß auch unter anderen Bedingungen nach Betarezeptorenblockerblockade ein hyperzirkulatorisches Kreislaufbild bestehen bleibt. Zu diesem Ergebnis kommen EPPSTEIN und Mitarb. (22) bei Kreislaufuntersuchungen unter Belastung. Ähnliche Befunde erhoben RICHARDSON u. Mitarb. (71) bei Kreislaufsteigerungen, die durch Hypoxämie induziert waren. Auch die Zunahme von Herzfrequenz und HZV bei fallendem arteriellem Druck nach Inhalation von Amylnitrit ist durch die Gabe von Propranolol nicht zu unterdrücken (WILSON, 1966).
Wenn man inkomplette Blockade der Katecholamine auf das Herz nicht als Erklärung heranziehen kann, so bleiben Steigerung des Venentonus und damit Erhöhung des Füllungsdrucks oder Verminderung des Vagotonus als das HZV steigernde Ursachen bei hyperzirkulatorischen Zustandsbildern, schließlich autoregulatorische, nicht durch Katecholamine vermittelte Zunahme des Schlagvolumens infolge fallenden peripheren Widerstands. Die Bedeutung der verschiedenen Faktoren ist jedoch im einzelnen heute noch nicht abzusehen.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Bei 15 Personen mit gesicherter Hyperthyreose wurden mittels Herzkatheterismus die Kreislaufverhältnisse vor und nach Gabe von Betarezeptorenblockern untersucht. Dabei wurden HZV-Bestimmungen sowie Druckmessungen in der Arteria brachialis, in der Arteria pulmonalis und im rechten Vorhof durchgeführt. Ebenso wurden der O_2- und CO_2-Gehalt in der Atemluft und im arteriellen und gemischtvenösen Blut bestimmt. Die Messungen erfolgten stets unter Ruhebedingungen und nach intravenöser Injektion von 20 mg Propranolol. Bei 9 Patienten wurden darüber hinaus Messungen nach 10 mg Propranolol vorgenommen.

Es fanden sich folgende Ergebnisse unter Ruhebedingungen (K):

1. Das Herzzeitvolumen (HZV) war durchschnittlich auf $7,1 \pm 1,79$ l/min/m^2 erhöht. Bei nur wenig vergrößertem Schlagvolumen von $61,3 \pm 16,1$ ml/m^2 lag hierfür die Ursache vorwiegend in der erheblichen Frequenzsteigerung von 115 ± 14 Schlägen / min.
2. Bei erhöhtem O_2-Verbrauch von $195,7 \pm 27,3$ ml/min/m^2 fand sich regelmäßig eine deutlich erniedrigte AVD O_2. Der Mittelwert betrug $3,1 \pm 0,66$ Vol %. HZV und AVD O_2 waren eng miteinander korrelierte Variable: $R = -0,796$.
3. Eine arterielle Hypertonie lag in keinem Fall vor. Der Mittelwert betrug $83,6 \pm 6,96$ mm Hg. Entsprechend errechnete sich ein auf 626 ± 178 dyn.sec.cm^{-5} stark erniedrigter peripherer Gesamtgefäßwiderstand. Der mittlere Pulmonalarteriendruck betrug $23,1 \pm 5,9$ mm Hg.

4. Die Messungen der Blutgase erbrachten keine wesentlich von der Norm abweichenden Befunde.

Nach Injektion von 20 mg Propranolol ergaben sich folgende Meßgrößen:

1. Das HZV war auf durchschnittlich 5,5 ± 1,48 l/min/m^2 erniedrigt, vor allem infolge des Frequenzabfalls auf 93 ± 9,4 Schläge /min. Der Mittelwert des Schlagvolumens betrug 56,5 ± 14,6 ml/m^2.
2. Bei unverändertem O_2-Verbrauch fand sich ein Anstieg der AVD O_2 auf im Mittelwert 3,6 ± 0,89 Vol %. HZV und AVD O_2 waren weiterhin eng miteinander korrelierte Variable: R = 0,743.
3. Der arterielle Mitteldruck blieb unverändert. Der periphere Gesamtwiderstand stieg auf 820 ± 320 dyn. sec. cm^{-5}. Der mittlere Druck in der Arteria pulmonalis betrug 26,0 ± 6,9 mm Hg.
4. Gerichtete Veränderungen der Blutgase waren nicht nachweisbar.

Als mögliche Ursachen für eine derartige Steigerung des Kreislaufs wurden vermehrte Wärmebildung, gesteigerte Organdurchblutung, psychische Faktoren und Wechselwirkungen von Schilddrüsenhormon und Katecholaminen diskutiert.

Aus der Tatsache, daß nach Betarezeptorenblockade ein hyperzirkulatorisches Kreislaufbild erhalten blieb, muß gefolgert werden, daß der Einfluß der Katecholamine nicht die alleinige Ursache der Kreislaufsteigerung bei Hyperthyreose ist. Der therapeutische Nutzen von Propranolol bei Hyperthyreose wird daher nur gering sein.

Patienten	Dauer d. Erkr.	Struma	Schwirren	Tremor	Exoph.	Puls (Min)	GU (%)	Ges. Chol. (mg/%)	J^{131}- 2 h (%D)	Aufnahme 24 h (%D)	Aufnahme 48 h (%D)	Eff. HWZ (Tg)	T_3-Test Hamolsky (%)	PBJ (Y%)
1 G.L.w 61 J.	2 J.	-	-	++	- -	132	165	165	-	-	-	-	51	-
2 G.I." 44 "	1-2 J.	nod.	(+)	+	(+/+)	112	150	143	99,4	83,6	73,9	-	-	-
3 S.H." 56 "	4 W.	diff.	+	(+)	-	130	146	118	80,5	85,8	80,6	-	58	11,5
4 L.E." 54 "	5 W.	-	+	+	-	104	140	-	-	-	-	-	49	9,2
5 L.M." 68 "	3 M.	nod.I	(+)	++	-	96	163	204	69,0	65,0	62,0	3,3	-	9,9
6 M.H.m 23 "	6 M.	diff.	+	+	(+/+)	124	172	104	-	-	-	-	55	13,3
7 G.I.w 34 "	3 M.	diff.I	+	+	(+/+)	120	160	127	55,8	62,8	55,8	4,3	47	9,9
8 B.S." 61 "	20 J.	nod.I-II	(+)	++	+/+	120	150	150	94,6	95,0	78,0	5,2	-	-
9 S.I." 28 "	9 M.	nod.III/IV	+	+	-	112	160	170	100,0	82,1	66,3	-	47	-
10 D.M." 20 "	6 J.	nod.III/IV	+	(+)	+/+	112	176	187	93,2	95,0	88,8	5,4	53	8,8
11 B.B." 30 "	6 M.	nod.II/III	+	+	-	112	176	133	100,0	77,3	70,4	4,5	56,5	14,3
12 S.E." 60 "	9 M.	diff.II	+	+	(+/+)	100	190	120	100,0	97,0	90,0	4,0	-	7,9
13 A.H." 29 "	2-3 J.	diff.III	+	+	+/+	112	136	168	70,0	64,7	67,5	5,4	-	-
14 L.H." 29 "	6 J.	diff.III	+	+	+/+	120	196	120	97,0	97,0	75,0	3,2	41	-
15 O.E." 38 "	8 W.	diff.I/II	+	+	+/+	100	137	148	100,0	93,0	80,0	-	51	8,4

Tabelle I. Klinische Daten und Laboratoriumsbefunde bei 15 Patienten mit Hyperthyreose

Patienten	Oberfl. (m^2)	GU (%)	O_2-Verbrauch (ml/min/m^2)		HZV (l/min/m^2)		AVD O_2 (Vol%)		Frequenz (/min)		SV (ml/m^2)	
1 G.L.w 61 J.	1,63	165	185,3	170,0	5,5	4,3	4,0	4,5	120	96	45,8	44,3
2 G.I." 44 "	1,55	150	173,5	171,8	6,1	5,2	2,7	2,8	99	87	62,6	60,1
3 S.H." 56 "	1,53	146	170,5	158,7	6,5	4,0	-	-	147	111	44,5	36,2
4 L.E." 54 "	1,55	140	164,5	148,5	5,7	4,7	2,8	3,2	105	87	54,2	53,5
5 L.M." 68 "	1,56	163	171,6	194,3	5,0	3,8	4,1	4,5	114	96	44,0	36,0
6 M.H.m 23 "	1,78	172	221,0	220,0	x9,6	6,8	2,3	2,9	116	108	82,8	63,0
7 G.I.w 34 "	1,60	160	194,0	211,0	,8,6	7,9	2,6	3,0	116	110	74,3	71,7
8 B.S." 61 "	1,60	150	174,4	181,1	5,7	3,1	3,3	5,6	132	108	34,5	29,0
9 S.I." 28 "	1,59	160	198,5	197,3	10,7	6,7	2,0	2,7	123	96	87,2	69,2
10 D.M." 20 "	1,68	176	219,0	214,9	x6,5	x5,2	3,4	4,1	120	96	54,2	54,2
11 B.B." 30 "	1,46	176	233,0	211,0	7,8	6,4	3,7	4,4	120	96	65,0	66,7
12 S.E." 60 "	1,50	190	220,0	209,0	4,6	4,1	3,8	4,0	90	80	51,1	51,3
13 A.H." 29 "	1,76	136	177,0	167,0	9,2	7,3	2,4	3,0	112	96	82,1	76,0
14 L.H." 29 "	1,81	196	254,0	249,0	7,1	6,7	2,9	2,7	102	102	69,6	65,7
15 O.E." 38 "	1,68	137	180,0	184,0	7,5	6,3	2,8	3,5	110	90	68,2	70,0
Dosis (mg)		K	K	20	K	20	K	20	K	20	K	20
MW 42,3	1.62	161,1	195,7	192,5	7,1	5,5	3,1	3,6	115,1	97,3	61,3	56,5
n 15	15	15	15	15	15	15	14	14	15	15	15	15
Sx			±27,27	±27,12	±1,79	±1,48	±0,66	±0,89	±13,73	±9,35	±16,1	±14,58
P				>0,1		<0,001		<0,01		<0,001		<0,01

Tabelle II: Meßergebnisse der 15 untersuchten Patienten unter Ruhebedingungen (K) und nach zwanzig mg DOCITON^{R} (20)

Patienten	Obfl. (m^2)	GU (%)	MD art. (mm Hg)		P W (dyn.sec. cm-5)		MD Pulm. (mmHg)		Standardbic (HCO_2^-)		PO_2 (Torr)		$P\ CO_2$ (Torr)		P H	
1 G.L.w 61J	1,63	165	77,2	72,4	689	830	19,5	23,1	25,8	25,2	74,0	77,6	40,3	41,2	7,41	7,41
2 G.J." 44"	1,55	150	88,1	89,3	733	881	25,2	28,6	26,1	27,0	78,0	75,0	40,5	42,4	7,42	7,42
3 S.H." 56"	1,53	146	87,0	83,4	6,96	1089	-	-	26,8	25,9	77,0	82,0	36,9	36,9	7,46	7,45
4 L.E." 54"	1,55	140	73,4	77,0	665	854	19,5	26,8	27,4	26,7	80,0	74,2	37,6	41,0	7,46	7,43
5 L.M." 68"	1,56	163	85,0	85,0	866	1261	16,3	15,2	26,1	26,0	86,8	92,0	41,0	35,0	7,41	7,47
6 M.H.m 23"	1,78	172	83,0	77,0	389	458	20,9	25,7	26,6	26,6	106	103	38,1	37,3	7,45	7,46
7 G.I.w 34"	160	160	79,0	77,0	459	488	22,7	21,8	23,8	25,1	85,0	113,0	30,5	29,5	7,45	7,50
8 B.B." 61"	1,60	150	96,0	101,0	861	1614	36,1	42,3	24,8	24,9	75,0	69,0	31,3	30,0	7,48	7,50
9 S.I." 28"	1,59	160	79,8	79,0	375	596	20,0	24,6	26,2	25,3	90,0	93,0	38,0	35,0	7,44	7,46
10 DM " 20"	1,68	176	86,6	79,3	635	720	26,2	23,1	25,8	24,6	88,0	88,0	36,3	35,2	7,44	7,43
11 B.B." 30"	1,46	176	97,0	97,0	681	823	30,5	35,4	22,9	22,9	103,0	92,0	34,5	34,0	7,40	7,41
12 S.E." 60"	1,50	190	79,0	74,0	907	970	25,8	27,1	24,4	23,7	70,0	71,4	34,8	35,7	7,43	7,41
13 A.H." 29"	1,76	136	79,0	81,0	392	502	27,2	30,6	20,8	21,3	84,5	85,5	30,7	31,7	7,40	7,31
14 L.H." 29"	1,81	196	79,0	77,0	493	507	21,0	19,8	23,9	24,0	108,0	84,4	23,2	35,0	7,58	7,42
15 O.E." 38"	1,68	137	86,0	92,0	547	703	13,1	19,4	25,0	23,9	87,9	82,4	37,5	39,0	7,42	7,39
Dosis (mg)		K	K	20	K	20	K	20	K	20	K	20	K	20	K	20
MW 42,3	1,62	161,1	83,8	82,8	626	820	23,1	26,0	25,1	24,9	86,2	85,3	35,4	35,9	7,44	7,44
n 15	15	15	15	15	15	15	14	14	15	15	15	15	15	15	15	15
Sx			±6,96	±8,52	±178,0	±320,0	±5,90	±6,90	±1,73	±1,54	±11,65	±11,96	±4,79	±3,87	±0,084	±0,064
P				>0,1	<0,001			<0,01		>0,1		>0,1		>0,1		>0,1

Tabelle III: (Fortsetzung von Tabelle II)
Meßergebnisse der 15 untersuchten Patienten unter Ruhebedingungen (K)
und nach zwanzig mg DOCITON^{R} (20)

Patienten	Obfl. (m^2)	GU (%)	O_2-Verbrauch (ml /min / m^2)			HZV (l /min/m^2)			AVD O_2 (Vol%)			Frequenz (/ min)			SV (ml/ m^2)		
1 G.L.w.61J.	1,63	165	185,3	177,4	170,0	5,5	5,0	4,3	4,0	4,6	4,5	120	112	96	45,8	45,8	44,5
2 G.I." 44J.	1,55	150	173,5	164,0	171,8	6,1	5,2	5,2	2,7	3,1	2,8	99	84	87	62,6	61,4	60,1
3 S.H." 56"	1,53	146	170,5	179,0	158,7	6,5	5,0	4,0	-	-	-	147	117	111	44,5	42,4	36,2
4 L.E." 54"	1,55	140	164,5	167,9	148,5	5,7	4,5	4,7	2,8	3,7	3,2	105	87	87	54,2	51,4	53,5
5 L.M." 68"	1,56	163	171,6	150,0	194,3	5,0	4,0	3,8	4,1	4,5	4,5	114	99	96	44,0	41,0	36,0
6 M.H.m.23"	1,78	172	221,0	218,0	220,0	x 9,6	6,7	6,8	2,3	2,8	2,9	116	102	108	82,8	65,0	63,0
7 G.I.w.34"	1,60	160	194,0	188,0	211,0	8,6	8,3	7,9	2,6	2,4	3,0	116	113	110	74,3	71,1	71,1
8 B.S." 61"	1,60	150	174,4	176,5	181,0	5,7	4,0	3,1	3,3	4,9	5,6	132	108	108	34,1	36,9	29,0
9 S.I." 28"	1,59	160	198,5	185,7	197,3	10,7	9,7	6,7	2,0	2,4	2,7	123	102	96	87,2	95,0	69,2
Dosis (mg)		K	K	10	20	K	10	20	K	10	20	K	10	20	K	10	20
M W 42,9	1,60	156,2	183,7	178,5	183,6	7,0	5,8 ***	5,2 +++	3,0	3,6	3,7 +	119,1	102,6 ***	99 +++	58,8	56,7	51,5 ++
n 9	9	9	9	9	9	9	9	9	8	8	8	9	9	9	9	9	9
Sx			±18,02	±18,85	±23,88	±2,05	±2,0	±1,62	±0,76	±1,02	±1,07	±14,18	±11,38	±9,59	±18,91	±18,56	±15,66

Statistische Sicherung der Mittelwertsunterschiede innerhalb der 5%, 1% und 0,1% Irrtumswahrscheinlichkeit (t-Test)

* ** *** -------- 10 mg DOCITON^R gegen Kontrolle (K) getestet

\+ ++ +++ -------- 20 " DOCITON^R gegen Kontrolle (K) getestet

o oo ooo -------- 10 " DOCITON^R gegen 20 mg DOCITON^R getestet

Tabelle IV: Vergleich der Meßergebnisse unter Ruhebedingungen (K) nach zehn mg DOCITON ^{R} (10) und nach zwanzig mg DOCITON^R (20) bei den ersten 9 untersuchten Patienten.

Patienten	Obfl. (m^2)	GU (%)	MD art. (mmHg)			P W (dyn.sec.cm-5)			MD Pulm. (mmHg)		
1 G.L.w 61J	1,63	165	77,2	76,1	72,4	689	710	830	19,5	20,3	23,1
2 G.I." 44"	1,55	150	88,1	88,1	89,3	733	890	881	25,2	27,2	28,6
3 S.H." 56"	1,53	146	87,0	87,0	83,4	696	906	1089	-	-	-
4 L.E." 54"	1,55	140	73,4	78,0	77,0	665	899	854	19,5	22,6	26,8
5 L.M." 68"	1,56	163	85,0	93,0	85,0	866	1184	1261	16,3	16,1	15,2
6 M.H.m 23"	1,78	172	83,0	78,0	77,0	389	461	458	20,9	22,9	25,7
7 G.I.w 34"	1,60	160	79,0	79,0	77,0	459	471	488	22,7	24,8	21,8
8 B.S." 61"	1,60	150	98,0	100,0	101,0	861	1260	1614	36,0	42,0	42,0
9 S.I." 23"	1,59	160	79,8	78,6	79,0	375	408	596	20,0	25,1	24,6
Dosis (mg)		K	K	10	20	K	10	20	K	10	20
MW 42,9	1,60	156,2	83,4	84,2	82,3	635	799**	807++	22,5	25,1**	26,0++
n 9	9	9	9	9	9	9	9	9	8	8	8
Sx			±7,26	±8,30	±8,66	±190,51	±310,87	±377,60	±6,03	± 7,61	± 7,64

Statistische Sicherung der Mittelwertsunterschiede innerhalb der 5%, 1% und 0,1% Irrtumswahrscheinlichkeit (t-Test)

* ** *** -------- 10 mg DOCITON^R gegen Kontrolle (K) getestet

\+ ++ +++ -------- 20 mg DOCITON^R gegen Kontrolle (K) getestet

° °° °°° -------- 10 mg DOCITON^R gegen 20 mg DOCITON^R getestet

Tabelle V: (Fortsetzung von Tabelle IV)

Vergleich der Meßergebnisse unter Ruhebedingungen (K), nach zehn mg DOCITON^R (10) und nach zwanzig mg DOCITON^R (20) bei den ersten 9 untersuchten Patienten.

Patienten	Frequenz (/ min)		H Z V (l/min/m²)		A T (sec)		B T (sec)		CPT (sec)		CLT (sec)		CRT (sec)		CL/CR	
1 G.L.w 61J	120	96	5,5	4,3	2,1	3,9	4,2	4,2	6,3	8,1	11,1	13,3	15,2	17,8	0,78	0,59
2 G.I." 44"	99	87	6,1	5,2	2,5	4,1	3,2	3,5	5,7	7,6	8,8	10,0	12,6	14,8	0,68	0,68
3 S.H." 56"	147	111	6,5	4,0	3,8	5,5	2,9	4,2	6,7	9,7	11,2	12,0	19,1	-	0,86	-
4 L.E." 54"	105	87	5,7	4,7	3,1	3,8	3,7	3,9	6,8	7,7	10,6	12,4	15,3	18,0	0,74	0,60
5 L.M." 68"	114	96	5,0	3,8	2,9	3,7	3,6	4,1	6,5	7,7	11,5	13,4	15,2	17,2	0,72	0,56
6 M.H.m 23"	116	108	9,6	6,8	3,7	3,7	2,2	2,9	5,9	6,6	7,8	8,2	10,1	13,6	0,96	0,71
7 G.I.w 34"	116	110	8,6	7,9	1,9	2,7	2,8	2,6	4,7	5,3	-	8,5	-	13,0	-	0,80
8 B.S." 61"	132	108	5,7	3,1	4,1	4,9	3,3	4,2	7,4	9,1	10,5	14,3	14,8	21,0	0,76	0,63
9 S.I." 28"	123	96	10,7	6,7	1,3	3,4	2,3	3,1	3,6	6,5	7,2	9,0	9,2	14,2	0,92	0,68
10 D.M." 20"	120	96	6,5	5,2	3,2	3,7	2,8	3,7	6,0	7,4	7,5	8,8	10,6	13,1	0,86	0,52
11 B.B." 30"	120	96	7,8	6,4	2,9	3,1	2,4	3,5	5,3	6,6	6,9	9,3	9,2	14,6	0,83	0,65
12 S.E." 60"	90	80	4,6	4,1	4,3	4,3	3,4	3,4	7,4	7,4	10,5	12,3	18,5	19,3	0,91	0,90
13 A.H." 29"	112	96	9,2	7,3	2,1	-	3,0	2,9	5,1	-	7,3	8,3	11,7	13,1	0,76	0,67
14 L.H." 29"	102	102	7,1	6,7	3,5	3,6	3,0	3,2	6,5	6,8	7,7	7,8	10,6	10,8	0,73	0,71
15 O.E." 38"	110	90	7,5	6,3	2,2	3,5	1,8	2,4	4,0	5,9	7,4	8,8	11,4	14,5	0,80	0,60
Dosis (mg)	K	20	K	20	K	20	K	20	K	20	K	20	K	20	K	20
MW 42,3	115,1	97,3	7,1	5,5	2,9	3,9	3,0	3,5	5,9	7,3	9,0	10,4	13,1	15,4	0,31	0,66
n 15	15	15	15	15	15	14	15	15	15	14	14	15	14	14	14	14
Sx	±13,73	±9,35	±1,79	±1,48	±0,88	±0,71	±0,63	±0,60	±1,1	±1,2	±1,76	±2,26	±2,57	±2,86	±0,083	±0,1
P		<0,001		<0,001		<0,001		<0,001		<0,001		<0,001		<0,001		<0,001

Tabelle VI: Meßergebnisse aus den Farbstoffverdünnungskurven der 15 untersuchten Patienten unter Ruhebedingungen (K) und nach zwanzig mg DOCITON^{R} (20).

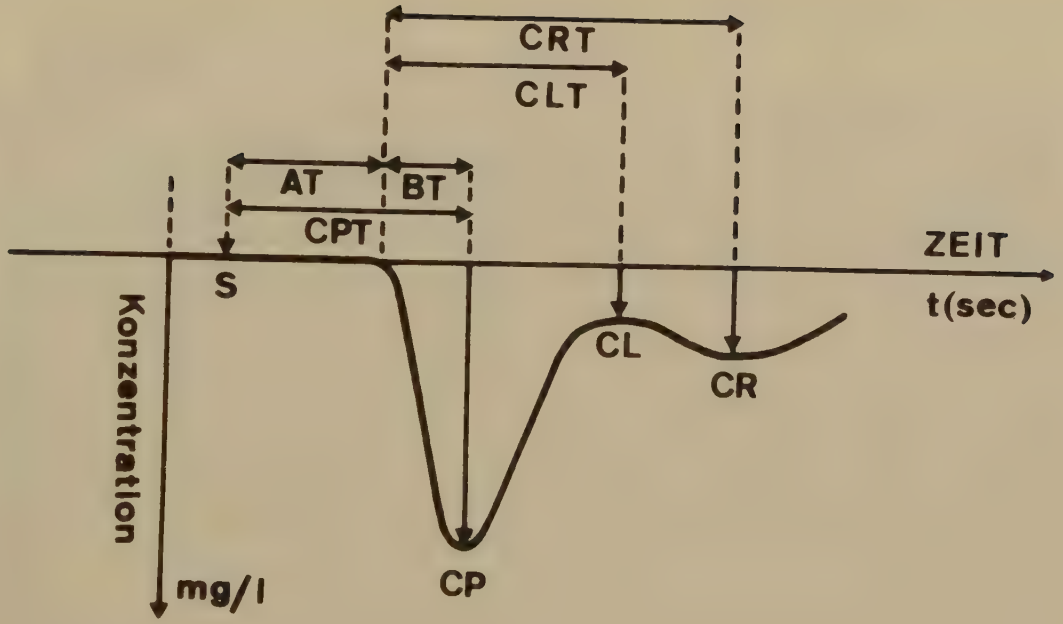


Abb. 1
Meßgrößen zur Kurvenanalyse. Erläuterung der Symbole siehe Text
S = Beginn der i.v. Injektion von CARDIOGREEN^{R}.

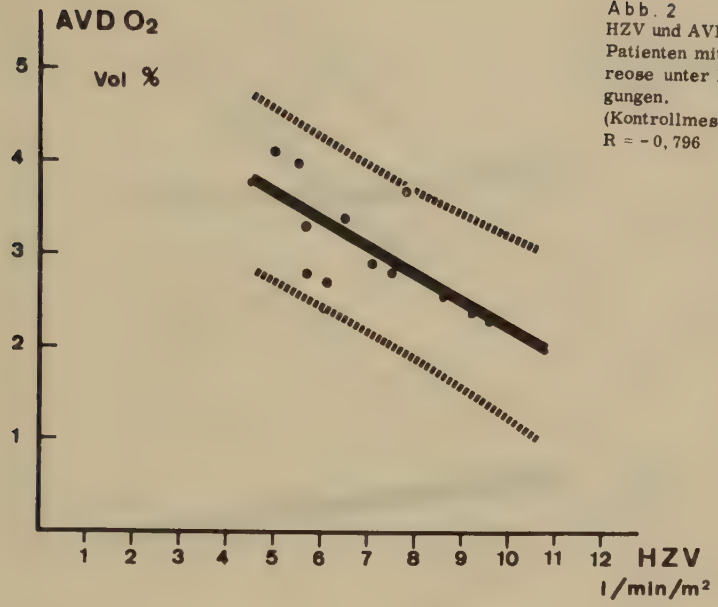


Abb. 2
HZV und AVD O_2 bei 14 Patienten mit Hyperthyreose unter Ruhebedingungen.
(Kontrollmessungen)
R = -0,796

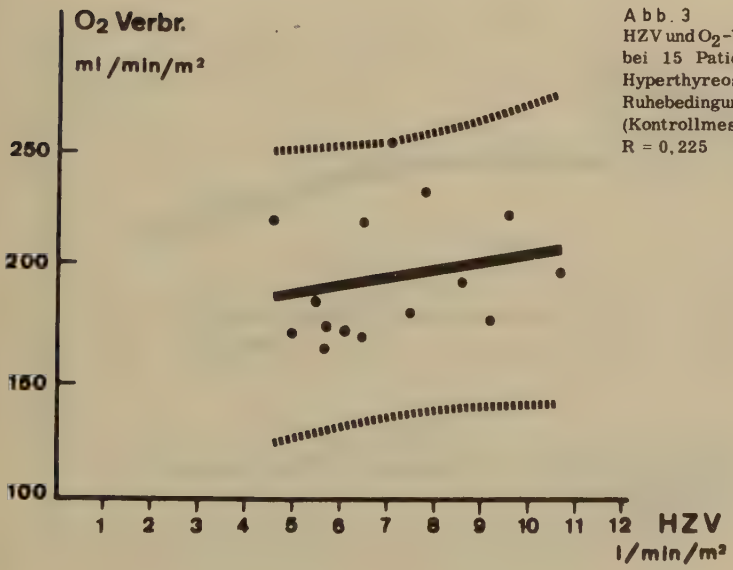


Abb. 3
HZV und O_2-Verbrauch bei 15 Patienten mit Hyperthyreose unter Ruhebedingungen.
(Kontrollmessungen)
R = 0,225

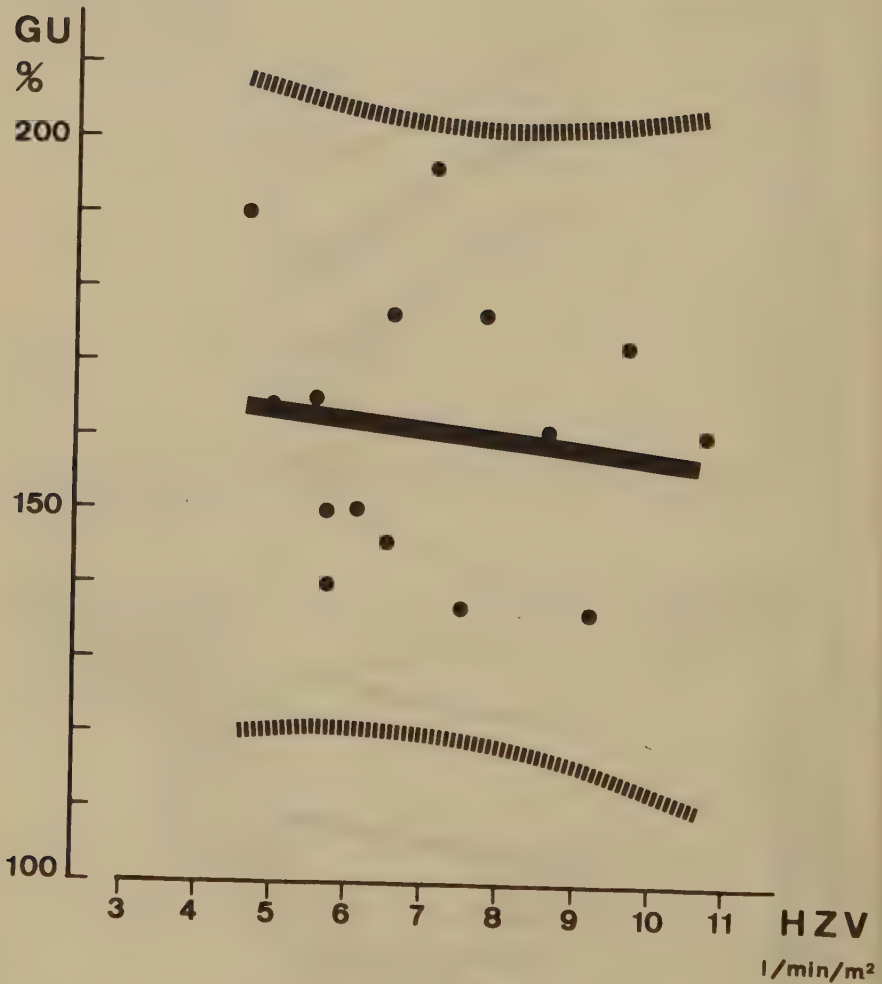


Abb. 4

HZV und Grundumsatz bei 15 Patienten mit Hyperthyreose.
(Kontrollmessungen)
R = −0,121

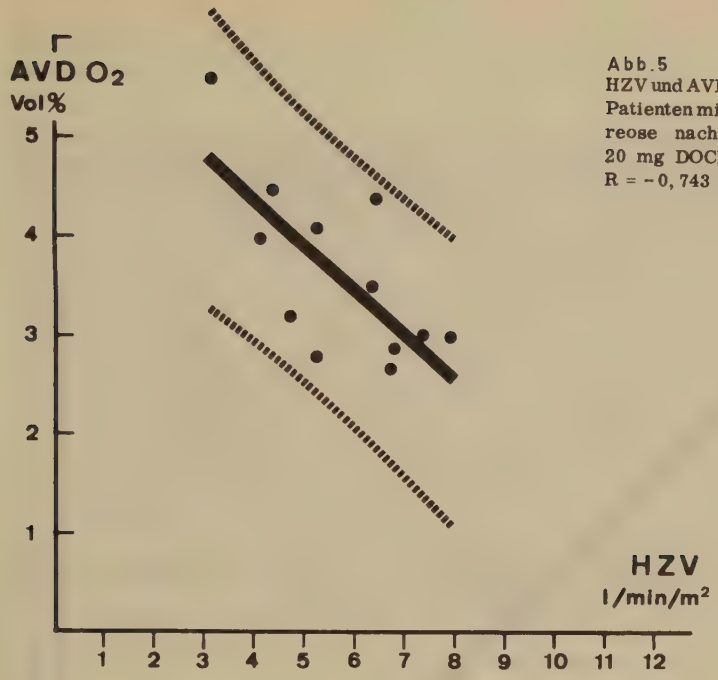


Abb. 5
HZV und AVD O_2 bei 14 Patienten mit Hyperthyreose nach Gabe von 20 mg DOCITON^R i.v.
R = −0,743

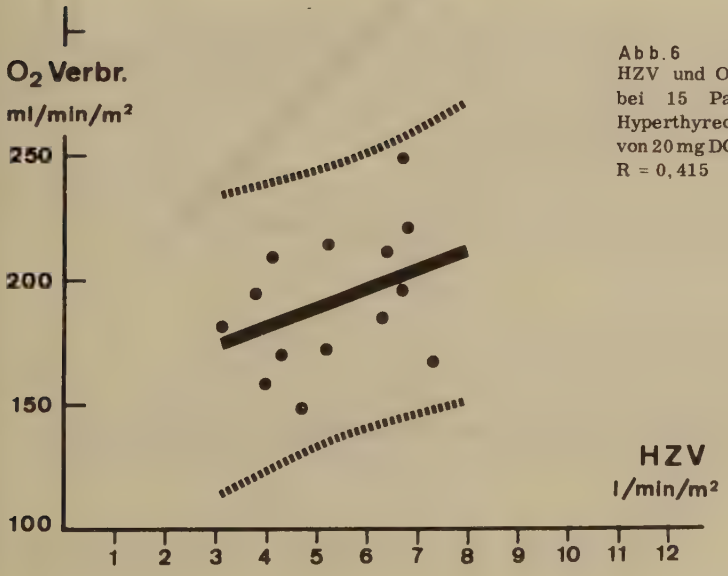


Abb. 6
HZV und O_2-Verbrauch bei 15 Patienten mit Hyperthyreose nach Gabe von 20 mg DOCITON^R i. v.
R = 0,415

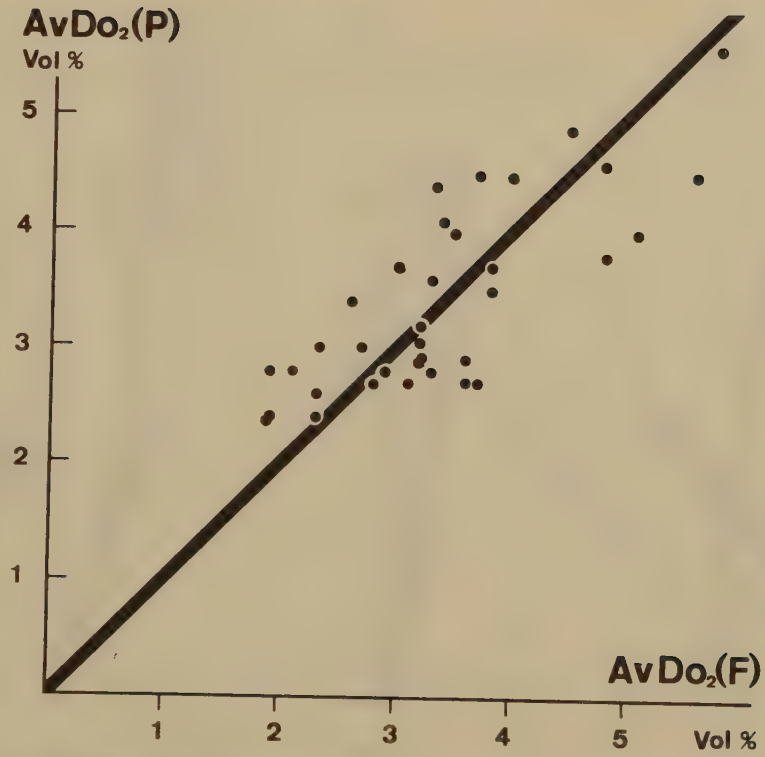
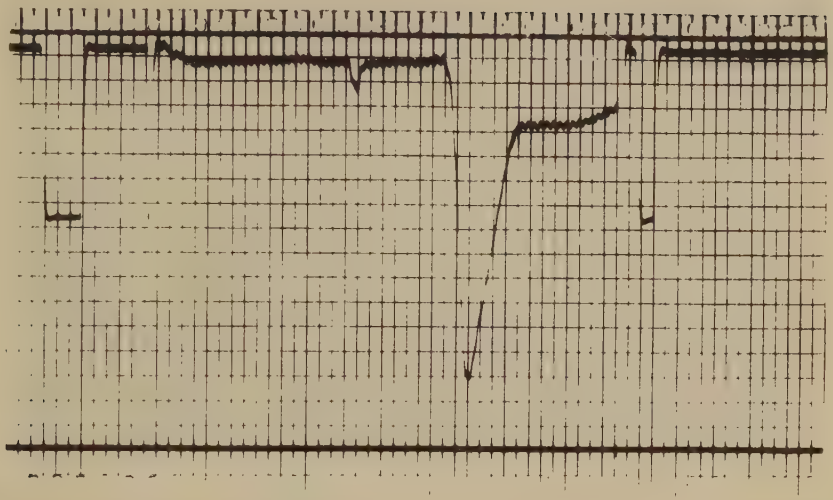


Abb. 7

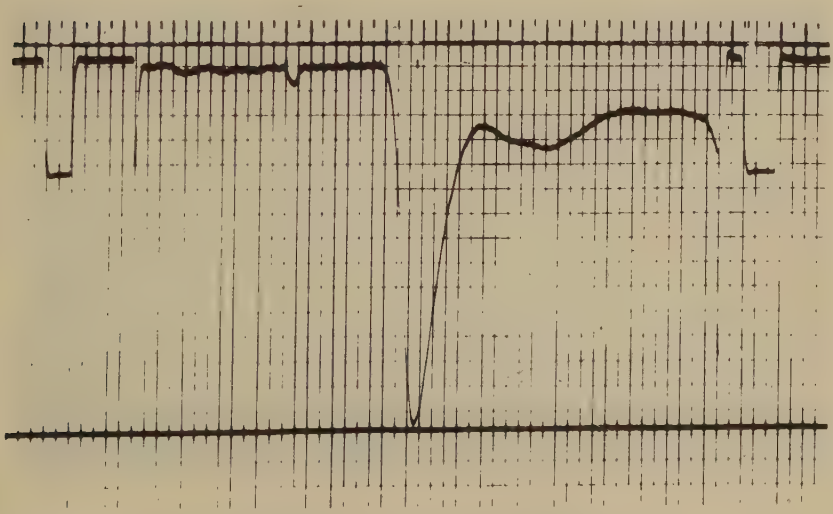
Vergleich der nach zwei verschiedenen Methoden bestimmten AVD O_2 bei Patienten mit Hyperthyreose

AVD O_2(P) errechnet aus Blutgasanalytischen Werten
AVD O_2(F) errechnet nach dem FICK'schen Prinzip

Abb. 8
Patient M.H.(6), 23 J., männl.

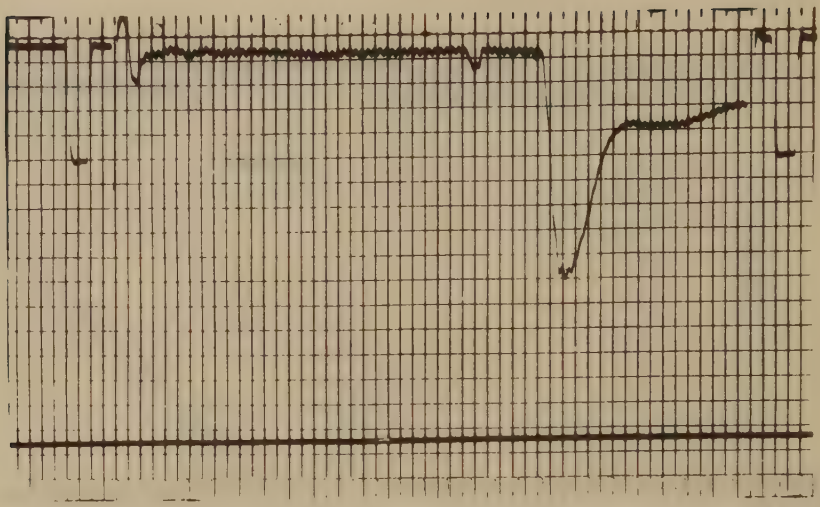


Farbstoffverdünnungskurve unter Ruhebedingungen (Kontrollmessung)



Farbstoffverdünnungskurve nach 20 mg DOCITON^{R} i.v.

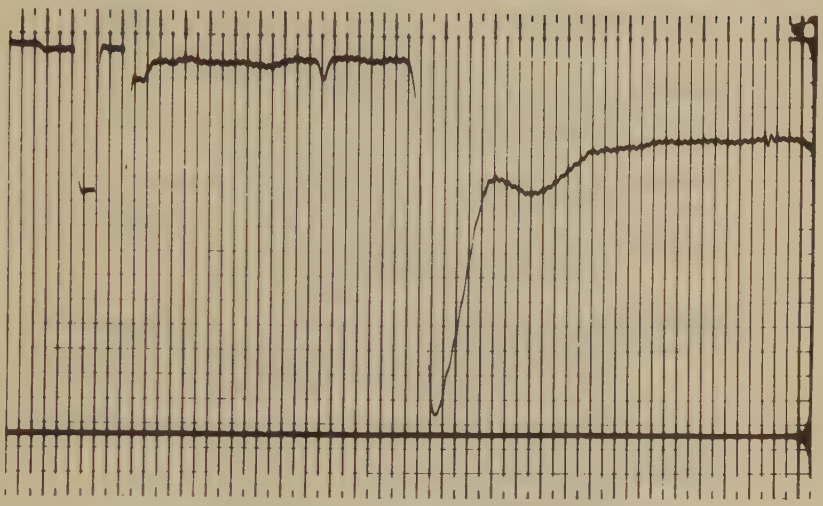
Abb. 9
Patient S.I.(9), 28 J., weibl.



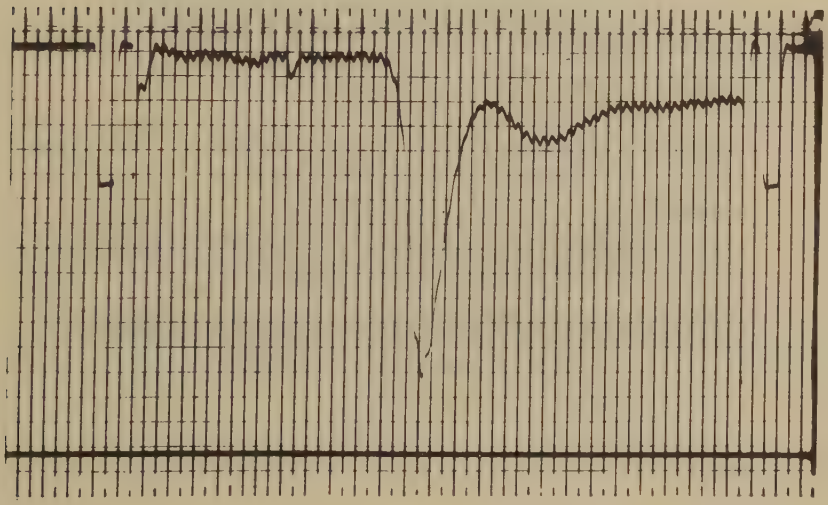
Farbstoffverdünnungskurve unter Ruhebedingungen (Kontrollmessung)

Farbstoffverdünnungskurve nach 20 mg DOCITON^{R} i.v.

Abb. 10
Patient D.M.(10), 20 J., weibl.



Farbstoffverdünnungskurve unter Ruhebedingungen (Kontrollmessung)



Farbstoffverdünnungskurve nach 20 mg DOCITON^{R} i.v.

VII. LITERATURVERZEICHNIS

1. ABRAMSON, D.: Blood vessels Lymphatics.
New York - London
Academic Press 1962

2. AHLQUIST, R.P.: A study of adrenotropic receptors.
Amer.J.Physiol. 153, 586 (1948)

3. AHLQUIST, R.P.: The adrenergic receptor.
J. Pharm.Sci. 55, 359 (1966)

4. AHLQUIST, R.P.: Adrenergic receptors.
Beta-Receptoren-Blockade.
Verhandlungen des Internationalen Symposions über Beta-Receptoren-Blockade in Heidelberg 15.-16.Okt.1965
Dr. Dietrich Steinkopf Verlag, Darmstadt 1967

5. BANSI, H.W.: Krankheiten des hyperthyreoten Formenkreises.
Der Morbus Basedow , die Thyreotoxicosis.
Handbuch der Inneren Medizin, VII/1, 4.Aufl, Springer Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1955

6. BARTELS, H., E.S. BÜCHERL, C.W. HERTZ, G. RODEWALD und M. SCHWAB: Lungenfunktionsprüfungen.
Springer Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1959

7. BASEDOW, K.A.v.: Die Glotzaugen.
Caspers Wschr. 1848, 769

8. BASEDOW, K.A.v.: Über Exophthalmus.
Caspers Wschr. 1849, 414

9. BASSINGTWAIGHTE, I.B., A.W.T. EDWARDS and E.H. WOOD: Areas of dye - dilation curves sampled simultaneously from central and peripheral sites.
J. Appl.Physiol. 17, 91 (1962)

10. BING, R.J.: Über den Stoffwechsel des intakten Herzens.
Verh.dtsch.Ges.Kreisl.-Forsch. 27, 145 (1961)

11. BISHOP, J.M., K.W. DONALD and O.L. WADE: Circulatory dynymics at rest and on exercise in the hypercinetic states.
Clin.Sci. 14, 329 (1955)

12. BLACK, J.W. and J.S. STEPHENSON: Pharmacology of a new adrenergic beta-receptor-blocking compund (Nethalide).
Lancet 1962/ II, 311

13. BLACK, J.W., A.F. CROWTHER, R.G. SHANKS, L.H. SMITH and A.G. DORNHORST: A new adrenergic beta-receptor antagonist.
Lancet 1964 / I, 1080

14. BLOOM, B.M. and J.M. GOLDMAN: The nature of catecholamin-adenine mononucleotide interactions in adrenergic mechanism.
Adv. Drug Res. 3, 121 (1966)

15. BREWSTER, W.R., J.P ISAACS, P.A. OSGOOD and T.L.KING: The hemodynamic and metabolic interrelationships in the activity of epinephrine, norepinephrine and the thyroid hormones.
Circulation 13, 1 (1956)

16. BRODIE, B.B., J.J. DAVIES, S. HYNIC, G. KRISHNA and B. WEISS: Interrelationships of catecholamines with other endocrine systems.
Pharmacol. Rev. 18, 197 (1966)

17. COURNAND, A.: Some aspects of the pulmonary circulation in normal man and in chronic cardiopulmonary diseases.
Circulation 2, 641 (1950)

18. DALLAM, R.D. and R.B. HOWARD: Thyroxine-enhanced oxydative phosphorylation of rat - liver mitochondria.
Biochem.et biophys. acta 37, 188 (1960)

19. DILLER, W.F. and R. KILPATRICK: Adrenaline in hyperthyroidism and insulin hypoglycemia.
Brit. Med. J. 2, 823 (1958)

20. DISSMANN, W., H.J. BUSCHMANN und W. THIMME: Persönliche Mitteilung. Medizinische Klinik der FU Berlin, Klinikum Steglitz

21. EMMRICH, J., H. STEIM, H. KLEPZIG, K. MUSSHOFF, H. REINDELL und B. BAUMGARTEN:
Über den Einfluß blutiger Untersuchungsmethoden auf das Herzzeitvolumen.
Z. Kreisl.-Forsch. 47, 326 (1958)

22. EPSTEIN, S.E., B.F. ROBINSON, R.L. KAHLER and E. BRAUNWALD: Effects of beta-adrenergic blockade on the cardiac response to the maximal and submaximal exercise in man.
J. clin. Invest. 44, 1745 (1965)

23. FLECKENSTEIN, A.: Die Bedeutung der energiereichen Phosphate für Kontraktilität und Tonus des Myocards.
Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 70, 81 (1964)

24. FOX, I.J., L.G.S. BROOKER, D. HESELTINE, H.E. ESSEX and E.H. WOOD: A tricarbocyanine dye for continuous recording of dilution curves in whole blood indepentent of variations in blood oxygen saturation.
Proceed. of staff meet.
Mayo Clinic 32, 463 (1957)

25. FREY, H.M.M.: Peripheral circulatory and metabolic consequences of thyrotoxicosis.
- V. Thermoregulation in thyrotoxicosis in the basal state and at elevated room temperature.
- VI. The effect of cold water immersion upon the circulation in the hands of patients with thyrotoxicosis before and after treatment.
- VII. Thermoregulation during work in thyrotoxicosis.
Scand. J. clin. Lab. Invest. 19, (1967)

26. FUCHS, G.: Mathematik für Mediziner und Biologen.
Springer Verlag, Berlin-Heidelberg, New York 1969

27. GAHLENBECK, H. und H. BARTELS: Veränderung der Sauerstoffbindungskurven des Blutes bei Hyperthyreosen und nach Gabe von Trijodthyronin bei Gesunden und bei Ratten.
Klin. Wschr. 46, 547 (1968)

28. GEBHARDT, W., H. REINDELL, K. KÖNIG u. CH. BÜCHNER: Herz- und Kreislaufdynamik nach medikamentöser Beta-Rezeptoren-Blockade.
Verh.dtsch.Ges.Kreisl.-Forsch. 31, 99 (1965)

29. GEIGY, J.R.: Wissenschaftliche Tabellen.
1953 Basel

30. GLEICHMANN, U. und D.W. LÜBBERS: Die Messung des Kohlensäuredruckes in Gasen und Flüssigkeiten mit der pCO_2-Elektrode unter besonderer Berücksichtigung der gleichzeitigen Messung von pO_2, pCO_2 und pH.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 271, 456 (1960)

31. GLEICHMANN, U. und D.W. LÜBBERS: Die Messung des Sauerstoffdrucks in Gasen und Flüssigkeiten mit der Pt-Elektrode unter besonderer Berücksichtigung der Messung im Blut.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 271, 431 (1960)

32. GOLDSTEIN, S. and T. KILIP: Catecholamine depletion in thyrotoxicosis. Effect of Guanethidine on cardiovascular dynamics.
Circulation 31, 219 (1965)

33. GRAEFE, v.A.: Über Basedow'sche Krankheit.
Dtsch. Klin. 1864, 158

34. GRAVES, R.J.: London Med. a. Surg. No. 173.
Lecture XII. 1835

35. GRAETTINGER, J.S., J.J. MUENSTER, L.A. SILVERSTONE and J.A. CAMPBELL: A correlation of clinical and hemodynamic studies in patients with hyperthyroidism with and without congestive heart failure.
J. clin. Invest. 38, 1316 (1959)

36. GÜNTHER, R. und G. LAUBINGER: Die klinischen Symptome der Hyperthyreose und ihre Bedeutung für die Klinik.
Dtsch. med. Wschr. 91, 1144 (1966)

37. HAMILTON, F.W., J.W. MOORE, J.M. KINSMAN and R.G. SPURLING: Studies on the Circulation.
I. Injection method: physical and mathematical considerations.
Amer. J. Physiol. 89, 322 (1929)

38. HAMILTON, F.W., J.W. MOORE, J.M. KINSMAN and R.G. SPURLING: Studies on the Circulation.
II. Cardiac output determinations; comparison of the injection method with the direct Fick procedure.
Amer. J. Physiol. 89, 331 (1929)

39. HAMILTON, F.W., J.W. MOORE, J.M. KINSMAN and R.G. SPURLING: Studies on the Circulation. IV. Further analysis of the injection method, and of changes in hemodynamics under physiological and pathological conditions.
Amer. J. Physiol. 99, 534 (1932)

40. HARRIS, W.S., C.D. SCHOENFELD, R.H. BROOKS and A.W. WEISSLER: Effect of beta-adrenergic blockade on the hemodynamic responses to Epinephrine in man.
Amer. J. Cardiol. 17, 484 (1966)

41. HARRISON, T.S.: Adrenal medullary and thyroid relationships.
Physiol. Rev. 44, (1964)

42. HEGGLIN, R.: Differentialdiagnose Innerer Krankheiten. 10., überarbeitete und erweiterte Auflage.
Georg Thieme Verlag - Stuttgart 1966

43. HEGGLIN, R., W. RUTISHAUSER, G. KAUFMANN, E. LÜTHY und H. SCHEU: Kreislaufdiagnostik mit der Farbstoffverdünnungsmethode.
Georg Thieme Verlag - Stuttgart 1962

44. HEGGLIN, R.: Klinische Probleme des Myocardstoffwechsels.
Verh. dtsch. Ges. Kreisl.-Forsch. 27, 175 (1961)

45. HICKAM, J.B., W.H. CARGILL and A. GOLDEN: Cardiovascular reactions to emotional stimuli. Effect on the cardiac output, arteriovenous oxygen difference, arterial pressure and peripheral resistance.
J. clin. Invest. 27, 290 (1948)

46. HILLMANN, G.: Biosynthese und Stoffwechselwirkungen der Schilddrüsenhormone.
Georg Thieme Verlag - Stuttgart 1961

47. HOCH, F.L. and LIPMANN, F.: The uncoupling of respiration and phosphorylation by thyroid hormones.
Proc. Nat. Acad. Sc. 40, 909 (1954)

48. HOFFMANN, F., E.J. HOFFMANN and J. TALESNIK: The influence of thyroxin and adrenal cortical extract on the oxygen consumption of adrenalectomized rats.
J. Physiol. 107, 251 (1948)

49. HOFFMANN, J.E. and G.G. ROWE: Some factors affecting indicator dilution curves in the presence and absence of valvular incompotence.
J. clin. Invest. 38, 138 (1959)

50. HOWITT, G. and D.J. ROWLANDS: Beta-sympathetic blockade in hyperthyroidism.
Lancet 1966 / I, 628

51. HUMERFELT, S., O. MÜLLER and STORSTEIN: The circulation in hyperthyroidism. A cardiac catheterisation study before and after treatment.
Amer. Heart J. 56, 87 (1958)

52. INGBAR, S.H. and N. FREINDEL: Simultaneous estimation of rates of thyroxine degradation and thyroid hormone synthesis.
J. clin. Invest. 34, 808 (1956)

53. KABELA, E. and R. MENDEZ: Action of propranolol on the arterioventricular node and on its response to adrenaline and isoprenaline.
Brit. J. Pharmacol. Chemother. 26, 473 (1966)

54. KARLSON, P.: Kurzes Lehrbuch der Biochemie für Mediziner und Naturwissenschaftler.
Georg Thieme Verlag - Stuttgart 1964

55. KEYS, A. and A.M. SNELL: Respiratory properties of the arterial blood in normal man and in patients with disease of the liver: position of the oxygen dissociation curve.
J. clin. Invest. 17, 59 (1938)

56. KONTOS, H.A. SHAPIRO, H.P. MAUCK, D.W. RICHARDSON, J.L. PATTERSON and A.R. SHARPE: Mechanism of certain abnormalitis of the circulation to the limbs in thyrotoxicosis.
J. clin. Invest, 44, 947 (1965)

57. LAUBINGER, G., R. GÜNTHER, G. GENTERS und A. KERN: Schwierigkeiten bei der klinischen Beurteilung der Hyperthyreose. Verh.dtsch.Ges.Inn. Med. 71, 324 (1965)

58. LEHNINGER, A.L.: Thyroxine and the swelling and contraction cycle in mitochondria. Ann. New York Acad. Sc. 86, 484 (1960)

59. LOCHNER, W.: Zur Physiologie des kleinen Kreislaufs. Bad OEYNHAUSENER Gespräche I: Lungen und kleiner Kreislauf. Springer Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1957

60. LYDTIN, H., K. SCHNELLE und N. ZÖLLNER: Über die Wirkung einer adrenergen ß-Rezeptorenblockade auf die Kontraktilität des gesunden menschlichen Herzens. Z. ges. exp. Med. 143, 67 (1967)

61. MARKOWITZ, G. and W.M. YATER: Response of explanted cardiac muscle to thyroxine. Amer. J. Physiol. 100, 162 (1932)

62. MARTIUS, G. and B. HESS: The mode of action of thyroxine. Arch. Biochem. 33, 486 (1951)

63. MICHAEL, J. and J.P. SHILLINGFORD: The role of valvular incompetence in heart failure. Brit. Med. J. 1, 537 (1957)

64. MOEBIUS, P.J.: Die Basedow'sche Krankheit. In: NOTHNAGEL's Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie Bd. 22, Teil 2. Wien: A. Hölder 1896

65. MYERS, J.D., E.S. BRANNON and B.C. HOLLAND: A correlative study of the cardiac output and hepatic circulation in hyperthyroidism. J. clin. Invest. 29, 1069 (1950)

66. MYANT, N.B., E.E. POCHIN and E.A.G. GOLDIE: The plasma iodine clearance rate of the human thyroid. Clin. Sci. 8, 109 (1949)

67. OSWALD, S.: Die Beziehungen zwischen Schilddrüse und Nervensystem.
Klin. Wschr. 4/22, 1053 (1925)

68. PARRY, C.H.: Enlargement of the thyroid gland in connection with enlargement or palpitation of the heart. In Collections from unpublished medical writings.
Bd. II, S. 111, London 1825

69. POWELL, C.E. and J.H. SLATER: Blocking of inhibitory adrenergic receptor by a dichloro analog of isoproterenol.
J. Pharmacol. exp. Therap. 122, 480 (1958)

70. RAHN, K.H. und Th. OCKENGA: Vergleichende Untersuchungen über die Beta-adrenolytischen Wirkungen und den Einfluß auf Herzfrequenz, Herzminuten- und Herzschlagvolumen von Beta-Rezeptoren-blockierenden Substanzen.
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 73, 587 (1967)

71. RICHARDSON, D.W., H.A. KONTOS, A.J. RAPER and J.L. PATTERSON: Modification by beta-adrenergic blockade of the circulatory responses to acute hypoxia in man.
J. clin. Invest. 46, 77 (1967)

72. RIGGS, D.S.: Quantitative aspects of iodine metabolism in man.
Pharmacol. Rev. 4, 284 (1952)

73. ROWE, G.G., J.H. HUSTON, A.B. WEINSTEIN, H. TUCHMAN, J.F. BROWN and G.W. CRUMPTON: The hemodynamics of thyrotoxicosis in man with special reference to coronary blood flow.
J. clin. Invest. 35, 272 (1956)

74. SACK, H. und J.F. KNOLL: Das Phäochromozytom.
Ergebn.inn. Med. Kinderheilk. 19, 446
1963

75. SCHMID, E., K. BACHMANN und G. SCHMERWITZ: Über die sympathico-adrenale Reaktion bei der Herzsondierung.
Arch. Kreislaufforsch. 54, 521 (1965)

76. SCHNEIDER, K.W., E. RIEDER, E. LÖSEL und W. WIRSCHING: Kreislaufuntersuchungen mit der Farbstoffverdünnungsmethode bei Trainierten unter körperlicher Belastung.
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 70, 140 (1964)

77. SCHNEIDER, K.W. und R. ROST: Formanalysen von Farbstoffverdünnungskurven unter körperlicher Belastung und ihre Bewertung für die Hämodynamik.
Arch. Kreislaufforschg. 46, 246 (1965)

78. SCHÖNTHAL, H., F. BAHNER und G. SCHWARZ: Das Schilddrüsenphonogramm bei Hyperthyreose.
Dtsch. med. Wschr. 89, 2284 (1964)

79. SCHRÖDER, G. and L. WERKÖ: Hemodynamic studies and clinical experience with Nethalide, a beta-adrenergic blocking agent.
Amer. J. Cardiol. 15, 58 (1965)

80. SCHRÖDER, R., W. DISSMANN, H.G. KAUDER und K.P. SCHÜREN: Altersabhängigkeit und Körperbezugsmaße des Herzzeitvolumens mit einem Beitrag zur Methodik.
Klin. Wschr. 44, 753 (1966)

81. SCHWAB, M. und H. WISSER: Zur Methodik der Blut-pH-Messung.
Klin. Wschr. 40, 713 (1962)

82. SCHWAB, M. und H. WISSER: Die Bestimmung des Bicarbonatgehalts im Plasma und seine klinische Bedeutung.
Klin. Wschr. 36, 741 (1958)

83. SCHWAB, M., R. SCHRÖDER, Th. u. W. DISSMANN, P. HEIMburg, U. HÜTTEMANN und K.P. SCHÜREN: Venöse Beimischung und Lungenkreislauf bei Lebercirrhose.
Klin. Wschr. 41, 469 (1963)

84. SNEDECOR, G.W.: Statistical Methods. The Iowa State College Press Ames, Iowa (1950)

85. STAUFFER, H.M., M.J. OPPENHEIMER, L.A. SOLOFF and G. STEWART: Cardiac physiology revealed by the roentgen ray.
Amer. J. Roentgenol. 77, 195 (1957)

86. STEAD, E.A., J.V. WARREN, A.J. MERRILL and E.S. BRANNON: The cardiac output in male subjects as measured by the technic of right atrial catheterization. Normal values with observations on the effect of anxiety and tilting.
J. clin. Invest. 24, 326 (1945)

87. SCHEINBERG, P.: Cerebral circulation and metabolism in hyperthyroidism.
J. clin. Invest. 29, 1010 (1950)

88. STOCKER, W.W., F.J. SAMAHA and L.J. DEGROOT: Coupled exydation phosphorylation in muscle of thyrotoxic patients.
Amer. J. Med. 44, 900 (1968)

89. SUTHERLAND, E.W. and T.W. RALL: The relation of adenosine -3', 5' phosphate and phosphorylase to the actions of catecholamines and other hormones.
Pharmacol. Revs. 12, 265 (1960)

90. TATA, J.R.: Inhibition of the biological action of thyroid hormones by actinomycin D and puromycin.
Nature: 197, 1167 (1963)

91. THIER, M.D., J.S. GRAVENSTEIN and R.G. HOFFMANN: Thyroxine, reserpine, epinephrine and temperature on atrial rate.
J. Pharmacol. exp. Ther. 136, 133 (1962)

92. TURNER, P., K.L. GRANVILLE-GROSSMAN and J.V. SMART: Effect of adrenergic receptor blockade of the tachycardia of thyreotoxicosis and auxiety states.
Lancet 1965 / II, 1316

93. UEHLINGER, A., F. SCHAUB und A. BUEHLMANN: Die Kreislaufanpassung bei Hyperthyreose.
Klin. Wschr. 40, 130 (1962)

94. ULMER, W.T. und G. REICHEL: Untersuchungen über die Altersabhängigkeit der alveolären und arteriellen Sauerstoff- und Kohlensäuredrucke.
Klin. Wschr. 41, 1 (1963)

95. WALDSTEIN, A.A.: Thyroid-catecholamine interrelations. Ann. rev. Med. 17, 123 (1966)

96. WEISS, W.P. and L. SOKOLOFF: Reversal of thyroxin-induced hypermetabolism by puromycin. Science, 140, 1324 (1963)

97. WIENER, L., B.D. STOUT and J.W. COX: Influence of beta sympathetic blockade (PROPRANOLOL) on the hemodynamics of hyperthyroidism. Amer. J. Med. 46, 227 (1969)

98. WILSON, W.R., E.O. THEILEN and F.W. FLETCHER: Pharmacodynamic effects of beta-adrenergic receptor blockade in patients with hyperthyroidism. J. clin. Invest. 40, 1967 (1964)

99. WILSON, W.R., E.O. THEILEN, J.H. HEGE and M.R. VALENCA: Effects of beta-adrenergic receptor blockade in normal subjects before during and after triiodothyronine induced hypermetabolism. J. clin. Invest. 45, 1159 (1966)

100. WOLLENBERGER, A.: Current Topics in Thyroid Research, Academic Press, New York, 1965, p. 377

101. WOOD, E.H.:'Symposion on use of indicator - dilation - technics in the study of the circulation. Mit Beiträgen von: I.J. FOX, K.L. ZIERLER, J.M. GONZALES - FERNANDEZ, F.S. GRODINS, E.P. CHINARD, T. ENNS, M.F. NOLAN, K.F. HOSIE, H.L. CONN jr., H.R. WARNER and E.H. WOOD Circul. Res. 10, 377 (1962)

102. WOOD, E.H. and H.J.C. SWAN: Definition of terms and symbols for description of circulatory indicator dilution curves. J. Appl. Physiol. 6, 797 (1954)

103. WYNN, J. and W. FORE: The effect of hindered phenols on mitochondrial oxydative phosphorylation. J. Biol. Chem. 240,1766 (1965)

Für die freundliche Überlassung des Themas danke ich Herrn Professor Dr. med. M. Schwab.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Oberarzt Dr. med. W. Dissmann, Herrn Dr. med. W. Thimme und Herrn Dr. med. H.-J. Buschmann für die Anleitung und freundliche Unterstützung bei der Ausführung und Gestaltung der vorliegenden Arbeit.

Herrn Dr. P. Koeppe, Strahleninstitut der Freien Universität Berlin im Klinikum Steglitz, Abteilung Ganzkörperzähler und Elektronenrechner, danke ich für seine freundliche Beratung und Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

L e b e n s l a u f

Am 6. Mai 1940 wurde ich als zweites Kind des Arztes Dr. med. Georg Pust und seiner Ehefrau Renate geb. Friedrichs geboren. Die Volksschule besuchte ich entsprechend den damaligen Bestimmungen von 1947 bis 1953, und zwar infolge des mehrfachen Wohnungswechsels der Familie in Dorum/Wesermünde, in Mainz, in Bremerhaven und in Otterndorf/Niederelbe. Meine Gymnasialausbildung erhielt ich von 1953 bis 1961 an der Wilhelm-Raabe-Schule in Bremerhaven, woselbst ich 1961 die Reifeprüfung ablegte.

Nach dem Abitur diente ich 18 Monate lang als Wehrpflichtiger in der Bundeswehr.

Das Medizinstudium begann ich im WS 1962 an der Freien Universität Berlin. Hier bestand ich im Oktober 1963 die Naturwissenschaftliche- und im April 1965 die Ärztliche Vorprüfung. Im WS 1965 hörte ich an der Medizinischen Fakultät der Universität Innsbruck/Österreich. Seit dem SS 1966 studierte ich wieder an der Freien Universität Berlin und legte im November 1968 an der dortigen Medizinischen Fakultät die ärztliche Prüfung ab.

Meine Ausbildung als Medizinalassistent erhielt ich bisher in Berlin an der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik und an der Chirurgischen Abteilung des Rudolf-Virchow-Krankenhauses, wo ich zur Zeit auf der Geburtshilflich-Gynäkologischen Abteilung tätig bin.